

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ABITZ, Walter
Abitz & Partner
Poschingerstrasse 6
D-81628 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year)
03 August 2001 (03.08.01)

Applicant's or agent's file reference
31734-PCT

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP00/05418

International filing date (day/month/year)
13 June 2000 (13.06.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
ESPE DENTAL AG
Espe Platz
D-82229 Seefeld
Germany

State of Nationality
DE

State of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
3M ESPE AG
Espe Platz
D-82229 Seefeld
Germany

State of Nationality
DE

State of Residence
DE

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Céline Faust

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH NO OTHER FORM IS APPLICABLE

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ABITZ, Walter
Abitz & Partner
Poschingerstrasse 6
D-81628 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 15 December 2000 (15.12.00)	
Applicant's or agent's file reference 31734-PCT	REPLY DUE see paragraph 1 below
International application No. PCT/EP00/05418	International filing date (<i>day/month/year</i>) 13 June 2000 (13.06.00)
Applicant ESPE DENTAL AG	

- ☐ REPLY DUE within _____ months/days from the above date of mailing
☐ NO REPLY DUE, however, see below
☒ IMPORTANT COMMUNICATION
☐ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

The International Bureau regrets to inform the applicant that, due to an error in our computer system, the above identified international application has not been published promptly after the expiration of 18 months from the priority date, as provided in PCT Article 21(2)(a).

International publication will now take place on 22 February 2001 (22.02.01)

Meanwhile, the International Bureau will communicate a copy of the international application to each designated Office, in accordance with PCT Article 20.

A copy of this notification has been sent to the receiving Office RO/EP and all designated Offices.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

COMMUNICATION OF
INTERNATIONAL APPLICATIONS

(PCT Article 20)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as designated Office

Date of mailing:

19 December 2000 (19.12.00)

The International Bureau transmits herewith copies of the international applications having the following international application numbers and international publication numbers:

International application no.:

PCT/EP00/05418

International publication no.:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 31734-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05418	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/06/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 11/06/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K49/00		
Anmelder 3M ESPE AG		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.



2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 9 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☒ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11/01/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 16.10.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Baumgärtner, H Tel. Nr. +49 89 2399 8480 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-28 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 ursprüngliche Fassung

16 eingegangen am 17/09/2001 mit Schreiben vom 17/09/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:

☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

III. Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Folgende Teile der Anmeldung wurden nicht daraufhin geprüft, ob die beanspruchte Erfindung als neu, auf erfinderischer Tätigkeit beruhend (nicht offensichtlich) und gewerblich anwendbar anzusehen ist:

☐ die gesamte internationale Anmeldung.

☒ Ansprüche Nr. 1-5, 9-12, 16.

Begründung:

☒ Die gesamte internationale Anmeldung, bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. 16 (in bezug auf Industrielle Anwendbarkeit) beziehen sich auf den nachstehenden Gegenstand, für den keine internationale vorläufige Prüfung durchgeführt werden braucht (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☒ Die Beschreibung, die Ansprüche oder die Zeichnungen (*machen Sie hierzu nachstehend genaue Angaben*) oder die obengenannten Ansprüche Nr. 1-5, 9-12, 16 sind so unklar, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte (*genaue Angaben*):
siehe Beiblatt

☐ Die Ansprüche bzw. die obengenannten Ansprüche Nr. sind so unzureichend durch die Beschreibung gestützt, daß kein sinnvolles Gutachten erstellt werden konnte.

☐ Für die obengenannten Ansprüche Nr. wurde kein internationaler Recherchenbericht erstellt.

2. Eine sinnvolle internationale vorläufige Prüfung kann nicht durchgeführt werden, weil das Protokoll der Nukleotid- und/oder Aminosäuresequenzen nicht dem in Anlage C der Verwaltungsvorschriften vorgeschriebenen Standard entspricht:

☐ Die schriftliche Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

☐ Die computerlesbare Form wurde nicht eingereicht bzw. entspricht nicht dem Standard.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/05418

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	6, 7, 13, 14
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	6-8, 13-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	6-8, 13-15 Anspruch 16. s. Beiblatt
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen siehe Beiblatt

Zu Punkt III

Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit

1. Die Ansprüche 1, 9 und 16 (demzufolge auch abhängige Ansprüche 2-5 und 10-12) entsprechen nicht den Erfordernissen des Artikels 6 PCT, da der Gegenstand des Schutzbegehrens nicht klar definiert ist. In den Ansprüchen wird versucht, den Gegenstand durch das zu erreichende Ergebnis zu definieren: "verformbares, härtpbares oder filmbildendes Trägermaterial" sowie "diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe für eine orts- und stoffspezifische Diagnose, die ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen". Damit wird aber lediglich eine gewünschte Eigenschaft bzw. die zu lösende Aufgabe angegeben. Zur Beseitigung dieses Mangels erscheint es erforderlich, die für die Erzielung dieses Ergebnisses notwendigen technischen Merkmale in den Anspruch/die Ansprüche aufzunehmen (PCT Richtlinien III-4.7).
2. Anspruch 16 bezieht sich auf einen Gegenstand, der nach Auffassung dieser Behörde unter die Regel 67.1 (iv) PCT fällt. Daher wird über die gewerbliche Anwendbarkeit des Gegenstands dieser Ansprüche kein Gutachten erstellt (Artikel 34(4) a) (i) PCT), da nicht klar differenzierbar ist, ob es sich um eine "in vivo" oder eine "in vitro" Methode handelt.
3. Des weiteren erscheint der Gegenstand des Anspruchs 16 nicht ganz eindeutig definiert. Einerseits werden Abdruckmaterialien, die diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthalten plus ggfs. weiterer Zugabe von Zusatzstoffen, beansprucht, andererseits Abdruckmaterialien ohne Zusatzstoffe, wo ein späteres Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe erfolgt. Es sieht so aus als würden verschiedene Dinge beansprucht, die sich nicht unter einen Anspruch subsumieren lassen. Im zweiten Fall liesse es sich nämlich interpretieren, dass die beiden Schritte nacheinander stattfinden: zunächst die Abdrucknahme und anschliessend das Auftragen diagnostischer Zusatzstoffe, z.B. auch extraoral, was jedoch einen ganz anderen, sogar widersprüchlichen Aspekt aufwürfe, der darüber hinaus demzufolge auch als nicht einheitlich mit dem restlichen Anspruch gesehen werden müsste (s. auch Punkt V/i. und ii) .

Zusammenfassend: Für die unter 1. genannten Ansprüche **1, 9 und 16** (demzufolge auch **abhängige Ansprüche 2-5 und 10-12**) wird **kein Gutachten** erstellt.

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

- D1: DE 17 45 810 A (ESPE PHARM PRAEP) 2. Januar 1970 (1970-01-02)
Verfahren zur Herstellung kautschukartiger Elastomerer auf der Basis von **Äthyleniminverbindungen** (Ansprüche 1 und 6).
Zusätzliche **Füllstoffe** (basisch und/oder neutral) - Anspruch 7 und S.15/erster Absatz.
Pigmente, Weichmacher, lösliche Farbstoffe und/oder Desinfektionsmittel - Anspruch 8.
Vernetzer (insb. elektronegativ substituierte) - Anspruch 9 und S.12/dritter Absatz
Beschreibung **kautschukähnlicher Produkte/synthetische Kautschuke** - S.1, u.a.: Polymerisation ungesättigter KW - Z.2-3; **Silikonkautschuke** Z.9; **Polyadditionsprodukte, z.B. Polyurethane** - Z.12
Typische Verwendungsmöglichkeiten - S.2/zweiter Absatz und S.16/zweiter Absatz - Herstellung von **Abdrücken, insbesondere in der Dentalmedizin**
- D2: DE 197 53 456 A (ESPE DENTAL AG) 10. Juni 1999 (1999-06-10)
Zweikomponente, kationisch aushärtende Zubereitungen auf der Basis von **Aziridinopolyethern** und deren Verwendung (z.B. für **Abdrücke in der Dentalmedizin** - S.4/Z.8-9 und Anspruch 16)
Basiskomponente - Anspruch 1 und S.2/Z.26-43
5-95 Gew.% eines Gemische von **N-Alkylaziridinopolyethern** mit Iminoäquivalentmassen von 160 - 5000g/Mol
0-50 Gew.% eines Polyols - vgl. Anspruch 12
0-50 Gew.% Modifikatoren, einschliesslich Füllstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer etc.

D3: WO 95 07286 A (UNIV GEORGIA) 16. März 1995 (1995-03-16)

Die Anmeldung beschäftigt sich mit **bakteriellen** Proteasen, insbesondere **Proteasen von Pophyromonas gingivalis**, und **bevorzugt mit der** argininspezifischen Protease **Arg-gingipain** (S.1/Z.11-14). Die enzymatische Aktivität der Arg-gingipain-1 wird durch Glycin und Glycin enthaltende Stoffe stimuliert (S.13/Z. 20-21).

D4: DATABASE CHEMABS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMAMOTO, KENJI ET AL' retrieved from STN Database accession no. 131:144857 XP002156957

Peptid-substituierte Cumarine als Fluoreszenzsubstrate zur Bestimmung der Lys-gingipain Aktivität.

Detektion der Lys-gingipain, einer Proteinase, die von Porphyromonas gingivalis produziert wird und für periodontale Krankheiten, insbesondere für eine rasch fortschreitende Parodontitis bei Erwachsenen verantwortlich ist

D5: EP-A-0 304 871 (DENTSPLY MANAGEMENT CORP) 1. März 1989 (1989-03-01) in der Anmeldung erwähnt

Eine dentaldiagnostische Vorrichtung zur Detektion von Enzymen, Antikörpern, Antigenen oder Antihistaminen, die auf die Gegenwart von Bakterien, Gewebsregeneration bzw. -zerstörung im Mund hinweisen, wird beschrieben (S.3/Z.21-25 und Anspruch 1).

Die Vorrichtungen passen u.a. in Wurzelkanäle and Zahntaschen (S.3/Z.34-35 und Anspruch 1 - "into small recess in the mouth").

Ein bevorzugter Aspekt ist eine Methode, um den Krankheitszustand im Mund zu detektieren, und zwar mit einem "Haltegerät", das aus einem absorbierenden Material besteht, worauf ein Substrat absorbiert ist, das mit biologischem Material reagiert (s. Brückenparagraph über Seite 3-4 und S.7/56 ff).

Das **absorbierte Substrat ändert** - nachdem es mit einem spezifischen biologischen Material reagiert hat - die **Farbe bzw. setzt chemische Produkte frei, die mit einem Indikator reagieren, um detektierbare und messbare Änderungen der Fluoreszenz zu erzeugen**, wodurch der **Grad und/oder die Natur der Infektion** bestimmt werden können (S.3/Z.28-30 - und Ansprüche 9-11).

Die Reaktion kann z.B. umgehend beobachtbar bzw. ablesbar sein (S.3/Z.55-56). Für Abgangsgruppen - s. Ansprüche 16 und 17.

Proteolytische Bakterien und Substrate zum Detektieren: S.4/Z.41- S.5/Z.5

Spezifische Substrate: S.6/Z.16 ff

Neuheit(i), erfinderische Tätigkeit(ii), Industrielle Anwendbarkeit(iii) - Art. 33 (1)-(4)PCT
Eine vorläufige Meinung wird entsprechend Punkt III. lediglich zu Ansprüchen 6-8 sowie 13-15 abgegeben.

i.

Der Gegenstand der abhängigen Ansprüche 6 und 13 (Trägermaterialien) ist nicht neu gegenüber D1 (s.o.) und D2 (s.o.). D2 ist darüber hinaus neuheitsschädlich für abhängige Ansprüche 7 und 14 (N-Alkylaziridinopolyetherbasis).

ii.

Für die formal neuen Ansprüche 8 und 15 (die eine detailliertere Beschreibung der Zubereitung von Trägermaterialien mit nicht näher definierten Zusatzstoffen aufweisen) scheint die Aufgabe, die den Ansprüchen zugrunde liegt, die Bereitstellung von Abdruckmaterial einsetzbar in der Dentalmedizin, welches für eine orts- und stoffspezifische Diagnose ohne Kultivierungsschritt eingesetzt werden kann. Diese Aufgabe umfasst 1.) einerseits die Schwierigkeiten der Zubereitung und der dementsprechenden Freisetzung des diagnostischen Zusatzstoffs an der gewünschten Diagnosestelle, 2.) andererseits bzw. zusätzlich das diagnostische Vorgehen einer Abdrucknahme mit gleichzeitiger sofortiger Diagnosemethode gegenüber einer z.B. der reinen Diagnosemethode.

Anhand der momentan zugrundeliegenden Unterlagen findet sich jedoch keine Lösung der - wie unter 1.) bzw. - unter 2.) beschriebenen Aufgabe.

Darüber hinaus scheint es grundsätzlich es naheliegend, Diagnosemethoden im Mundraum mit geeigneten - diagnostische Zusatzstoffe enthaltenden - Trägermaterialien durchzuführen, ob es sich nun um Materialien wie z.B. in D5 handelt oder um andere bekannte Trägermaterialien in der Zahnmedizin (cf. D1 und D2). Wie bereits erwähnt diskutiert die Anmeldung keine Lösung die Zubereitungsprobleme der verschiedenen Trägermaterialien plus variierender Zusatzstoffe betreffend.

Weiterhin wird unter Heranziehung von D5 bezweifelt, dass eine sofortige Diagnose, d.h. ohne einen entsprechenden extraoralen Kultivierungsschritt, eine Erfindung darstellt, da D5 bereits eine solche Vorgehensweise der Diagnostik anspricht (s. v.a.S.3/Z.55-56 "the reaction may be immediately observable or readable" und S. 6/Z.26-28 "undergoes a detectable color change on its own **without a reagent**" und s.o.). Die Kombination von dentalen Trägermaterialien mit diagnostisch wirksamen Zusatzstoffen scheint daher zum jetzigen Zeitpunkt keine erfinderische Tätigkeit darzustellen. **Unteransprüche 8 und 15** gelten demzufolge als **nicht erfinderisch**.

iii.

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand des vorliegenden Anspruchs 16 gewerblich anwendbar sind, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

PCT/EP08/05418
3M ESPE AG

17. September 2001
31734-PCT

Neuer Patentanspruch 16

16. Verfahren für die gleichzeitige multiple sowie orts- und stoffspezifische intraorale Befunderhebung, umfassend die Schritte: Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthält, und gegebenenfalls Auftragen weiterer diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, oder Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das keine diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe enthält, und Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, wobei die diagnostischen Zusatzstoffe ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 31734-PCT	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 05418	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 13/06/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 11/06/1999
Anmelder ESPE DENTAL AKTIENGESELLSCHAFT		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.



Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.



Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das



in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.



zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.



bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.



Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.



Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung



wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.



wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____



wie vom Anmelder vorgeschlagen



weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.



weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.



keine der Abb.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1-16 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen oder Produkte. In der Tat umfassen sie so viele Wahlmöglichkeiten daß sie im Sinne von Art. 6 PCT in einem solchen Maße unklar (und/oder zu weitläufig gefasst) erscheinen, als daß sie eine sinnvolle Recherche ermöglichen. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, die als klar (und/oder knapp gefaßt) gelten können, nämlich die Anwendungsbeispiele.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K49/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETERecherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	DE 17 45 810 A (ESPE PHARM PRAEP) 2. Januar 1970 (1970-01-02) Ansprüche ----	1-16
Y	DE 197 53 456 A (ESPE DENTAL AG) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Seite 2, Zeile 37; Ansprüche 1,16 Seite 2, Zeile 42 Seite 4, Zeile 8 - Zeile 13 ----	1-14
Y	WO 95 07286 A (UNIV GEORGIA) 16. März 1995 (1995-03-16) Seite 13, Zeile 20 - Zeile 32 ----- -/--	1-16

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

11. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Berte, M

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMAMOTO, KENJI ET AL: "Preparation of peptide-substituted coumarins as fluorescent substrates fo determination of Lys-gingipain activity" retrieved from STN Database accession no. 131:144857 XP002156957 Zusammenfassung & JP 11 228597 A (TAIHO PHARAMCEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 24. August 1999 (1999-08-24)</p> <p>---</p>	1-16
Y	<p>EP 0 304 871 A (DENTSPLY MANAGEMENT CORP) 1. März 1989 (1989-03-01) in der Anmeldung erwähnt</p>	1-16
X	<p>Seite 5, Zeile 29 - Zeile 32; Ansprüche 1,9-11,16,17</p> <p>-----</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC 00/05418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1745810 A	02-01-1970	DE 1544837 A FR 1423660 A GB 1044753 A US 3453242 A	09-04-1970 24-03-1966 01-07-1969
DE 19753456 A	10-06-1999	NONE	
WO 9507286 A	16-03-1995	US 5523390 A US 5475097 A EP 0717747 A US 6017532 A WO 9511298 A US 5707620 A	04-06-1996 12-12-1995 26-06-1996 25-01-2000 27-04-1995 13-01-1998
JP 11228597 A	24-08-1999	NONE	
EP 0304871 A	01-03-1989	AU 2149688 A JP 1107155 A NO 883780 A	02-03-1989 25-04-1989 27-02-1989

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/05418

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K49/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DE 17 45 810 A (ESPE PHARM PRAEP) 2 January 1970 (1970-01-02) claims	1-16
Y	DE 197 53 456 A (ESPE DENTAL AG) 10 June 1999 (1999-06-10) page 2, line 37; claims 1,16 page 2, line 42 page 4, line 8 - line 13	1-14
Y	WO 95 07286 A (UNIV GEORGIA) 16 March 1995 (1995-03-16) page 13, line 20 - line 32	1-16
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 January 2001

Date of mailing of the international search report

23/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Berte, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte .ional Application No
PCT/EP 00/05418

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; YAMAMOTO, KENJI ET AL: "Preparation of peptide-substituted coumarins as fluorescent substrates fo determination of Lys-gingipain activity" retrieved from STN Database accession no. 131:144857 XP002156957 abstract & JP 11 228597 A (TAIHO PHARAMCEUTICAL CO., LTD., JAPAN) 24 August 1999 (1999-08-24)</p>	1-16
Y	<p>EP 0 304 871 A (DENTSPLY MANAGEMENT CORP) 1 March 1989 (1989-03-01) cited in the application</p>	1-16
X	<p>page 5, line 29 - line 32; claims 1,9-11,16,17</p>	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP00/05418

ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210

Continuation of box I.2

Present patent claims 1-16 relate to a disproportionately large number of possible compounds and products. In fact, they encompass so many alternatives that they appear to lack clarity (and/or conciseness) according to the terms of Article 6 PCT to such an extent that a meaningful search seems impossible. For this reason, the search was restricted to parts of the claims that seemed to be clear (and/or concise), i.e. the embodiments.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case, irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report (Article 19 PCT) or during any Chapter II procedure whereby the applicant provides new claims.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/05418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 1745810 A	02-01-1970	DE 1544837 A FR 1423660 A GB 1044753 A US 3453242 A	09-04-1970 24-03-1966 01-07-1969
DE 19753456 A	10-06-1999	NONE	
WO 9507286 A	16-03-1995	US 5523390 A US 5475097 A EP 0717747 A US 6017532 A WO 9511298 A US 5707620 A	04-06-1996 12-12-1995 26-06-1996 25-01-2000 27-04-1995 13-01-1998
JP 11228597 A	24-08-1999	NONE	
EP 0304871 A	01-03-1989	AU 2149688 A JP 1107155 A NO 883780 A	02-03-1989 25-04-1989 27-02-1989

PCT-ANTRAG

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 13.06.2000 09:46:58 AM

31734-PCT

0	Vom Anmeldeamt auszufüllen	
0-1	Internationales Aktenzeichen.	PCT/EP 00 / 05418
0-2	Internationales Anmeldedatum	13 JUN 2000 (13.06.00)
0-3	Name des Anmeldeamts und "PCT International Application"	EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION
0-4	Formular - PCT/RO/101 PCT-Antrag	
0-4-1	erstellt durch Benutzung von	PCT-EASY Version 2.90 (aktualisiert 10.05.2000)
0-5	Antragssuchen Der Unterzeichnete beantragt, daß die vorliegende internationale Anmeldung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens behandelt wird	
0-6	(Vom Anmelder gewähltes) Anmeldeamt	Europäisches Patentamt (EPA) (RO/EP)
0-7	Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts	31734-PCT
I	Bezeichnung der Erfindung	TRÄGERMATERIALIEN UND ABBILDUNGSVERFAHREN FÜR INTRAORALE DIAGNOSEZWECKE
II	Anmelder	
II-1	Diese Person ist	nur Anmelder
II-2	Anmelder für	Alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US
II-4	Name	ESPE Dental AG
II-5	Anschrift:	ESPE Platz D-82229 Seefeld Deutschland
II-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
II-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-1	Anmelder und/oder Erfinder	
III-1-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-1-2	Anmelder für	Nur US
III-1-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GASSER, Oswald
III-1-5	Anschrift:	Höhenstrasse 10 D-82229 Seefeld Deutschland
III-1-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-1-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE

PCT-ANTRAG

31734-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 13.06.2000 09:46:58 AM

III-2	Anmelder und/oder Erfinder	
III-2-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-2-2	Anmelder für	Nur US
III-2-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GUGGENBERGER, Rainer
III-2-5	Anschrift:	Kienbachstrasse 2b D-82211 Herrsching Deutschland
III-2-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-2-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-3	Anmelder und/oder Erfinder	
III-3-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-3-2	Anmelder für	Nur US
III-3-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GANGNUS, Bernd
III-3-5	Anschrift:	Moosweg 2b D-82346 Andechs Deutschland
III-3-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-3-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
III-4	Anmelder und/oder Erfinder	
III-4-1	Diese Person ist	Anmelder und Erfinder
III-4-2	Anmelder für	Nur US
III-4-4	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	HÄBERLEIN, Ingo
III-4-5	Anschrift:	Eichtweide 3 D-82362 Weilheim Deutschland
III-4-6	Staatsangehörigkeit (Staat)	DE
III-4-7	Sitz/Wohnsitz (Staat)	DE
IV-1	Anwalt oder gemeinsamer Vertreter; oder besondere Zustellanschrift	
	Die unten bezeichnete Person ist/wird hiermit bestellt, um den (die) Anmelder vor den internationalen Behörden zu vertreten, und zwar als:	Anwalt
IV-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	ABITZ, Walter
IV-1-2	Anschrift:	Abitz & Partner Poschingerstrasse 6 D-81628 München Deutschland
IV-1-3	Telefonnr.	+49-89-99 89 04-0
IV-1-4	Telefaxnr.	+49-89-98 40 37
IV-1-5	e-mail	info@abitz.de
IV-2	Weitere(r) Anwälte/Anwalt	
IV-2-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	GRITSCHNEDER, Martin
IV-2-2	Anschrift:	Poschingerstrasse 6 D-81628 München Deutschland
IV-2-3	Telefonnr.	+49-89-99 89 04-0
IV-2-4	Telefaxnr.	+49-89-98 40 37
IV-2-5	e-mail	info@abitz.de

PCT-ANTRAG

31734-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 13.06.2000 09:46:58 AM


IV-3	Weitere(r) Anwälte/Anwalt	Anwalt
IV-3-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WITTGENSTEIN, Arved
IV-3-2	Anschrift:	Poschingerstrasse 6 D-81628 München Deutschland
IV-3-3	Telefonnr.	+49-89-99 89 04-0
IV-3-4	Telefaxnr.	+49-89-98 40 37
IV-3-5	e-mail	info@abitz.de
IV-4	Weitere(r) Anwälte/Anwalt	Anwalt
IV-4-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	MORF, Jan
IV-4-2	Anschrift:	Poschingerstrasse 6 D-81628 München Deutschland
IV-4-3	Telefonnr.	+49-89-99 89 04-0
IV-4-4	Telefaxnr.	+49-89-98 40 37
IV-4-5	e-mail	info@abitz.de
V	Bestimmung von Staaten	
V-1	Regionales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZW und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat des Harare-Protokolls und Vertragsstaat des PCT ist - Mt ^{Mo} AMBIQUE ⁴ EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Eurasischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE und jeder weitere Staat, der Mitgliedsstaat des Europäischen Patentübereinkommens und Vertragsstaat des PCT ist OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG und jeder weitere Staat, der Mitgliedstaat der OAPI und Vertragsstaat des PCT ist
V-2	Nationales Patent (andere Schutzrechtsarten oder Verfahren sind ggf. in Klammern nach der (den) betreffenden Bestimmung(en) angegeben)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM DZ EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZW

Δ RdeP

PCT-ANTRAG

31734-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 13.06.2000 09:46:58 AM

V-5	Erklärung bzgl. vorsorglicher Bestimmungen Zusätzlich zu den unter Punkten V-1, V-2 and V-3 vorgenommenen Bestimmungen nimmt der Anmelder nach Regel 4.9 Absatz b auch alle anderen nach dem PCT zulässigen Bestimmungen vor mit Ausnahme der nachstehend unter Punkt V-6 angegebenen Staaten. Der Anmelder erklärt, daß diese zusätzlichen Bestimmungen unter dem Vorbehalt einer Bestätigung stehen und jede zusätzliche Bestimmung, die vor Ablauf von 15 Monaten ab dem Prioritätsdatum nicht bestätigt wurde, nach Ablauf dieser Frist als vom Anmelder zurückgenommen gilt.	
V-6	Staaten, die von der Erklärung über vorsorgliche Bestimmungen ausgenommen werden	KEINE
VI-1	Priorität einer früheren nationalen Anmeldung beansprucht	
VI-1-1	Anmeldedatum	11 Juni 1999 (11.06.1999)
VI-1-2	Aktenzeichen	199 26 728.6
VI-1-3	Staat	DE
VII-1	Gewählte Internationale Recherchenbehörde	Europäisches Patentamt (EPA) (ISA/EP)
VIII	Kontrolliste	Anzahl der Blätter
VIII-1	Antrag	5
VIII-2	Beschreibung	28
VIII-3	Ansprüche	4
VIII-4	Zusammenfassung	1
VIII-5	Zeichnung(en)	0
VIII-7	INSGESAMT	38
	Beigefügte Unterlagen	Unterlage(n) in Papierform beigefügt
VIII-8	Blatt für die Gebührenberechnung	✓
VIII-16	PCT-EASY-Diskette	-
		Elektronische Datei(en) beigefügt
		31734pct.txt
VIII-18	Nr. der Abb. der Zeichn., die mit der Zusammenf. veröffentlicht werden soll	
VIII-19	Sprache der int. Anmeldung	Deutsch
IX-1	Unterschrift des Anmelders oder Anwalts	
IX-1-1	Name (FAMILIENNAME, Vorname)	WITTGENSTEIN, Arved

VOM ANMELDEAMT AUSZUFÜLLEN

10-1	Datum des tatsächlichen Eingangs dieser internationalen Anmeldung	(13. 06. 00)	13 JUN 2000
10-2	Zeichnung(en):		
10-2-1	Eingegangen	(13. 06. 2000)	13 JUN 2000
10-2-2	Nicht eingegangen		

PCT-ANTRAG

31734-PCT

Original (für EINREICHUNG) - gedruckt am 13.06.2000 09:46:58 AM

10-3	Geändertes Eingangsdatum aufgrund nachträglich, jedoch fristgerecht eingeg. Unterlage(n) oder Zeichnung(en) zur Vervollständigung dieser int. Anmeldung	
10-4	Datum des fristgerechten Eingangs der Berichtigung nach PCT Artikel 11(2)	
10-5	Internationale Recherchenbehörde	ISA/EP
10-6	Übermittlung des Recherchenexemplars bis zur Zahlung der Recherchegebühr aufgeschoben	

VOM INTERNATIONALEN BÜRO AUSZUFÜLLEN

11-1	Datum des Eingangs des Aktenexemplars beim Internationalen Büro	10 JULY 2000	11.07.00
------	---	--------------	----------

Trägermaterialien und Abbildungsverfahren für intraorale Diagnosezwecke

Die Erfindung betrifft verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien für die intraorale Diagnostik, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe
5 enthalten. Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke sowie Verfahren für die multiple sowie orts- und stoffspezifische Befunderhebung unter Verwendung der diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthaltenden härtbaren oder
10 filmbildenden Trägermaterialien. Derartige Zusatzstoffe ermöglichen dem Fachmann die Herstellung von Abbildungen für den intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen.

15 Insbesondere betrifft die Erfindung dentale Abformmaterialien für die intraorale Diagnostik, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthalten, sowie ein Verfahren zum Aufbringen diagnostisch nutzbarer Zusatzstoffe auf ausgehärtete Abformmassen, wobei die diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von
20 Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, geeignet sind.

Ebenso betrifft die Erfindung verformbare oder härtbare oder filmbildende
25 Trägermaterialien, insbesondere dentale Abformmaterialien, die intraorale Stoffe ortspezifisch aufnehmen können, wobei diese aufgenommenen intraoralen Stoffe es dem Fachmann erlauben, durch Aufbringen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe auf die Trägermaterialien Testverfahren durchzuführen, die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis pathogener Substanzen und/oder
30 von Mikroorganismen oder die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, geeignet sind.

Der orts- und stoffspezifische Nachweis von Substanzen im Mundmilieu ist ein seit langem bearbeitetes Problem. Dem Fachmann sind Single-Site-Tests bekannt (z.B. EP-A-0 304 871), die alle darauf beruhen, dass von definierten
5 Punkten im Mundraum, beispielsweise Zahnfleischtaschen, Zahnoberflächen oder Zahnwurzelkanälen einzelne Proben genommen werden. Die anschließende Analyse dieser Proben erfolgt je nach Fragestellung mit den unterschiedlichsten Methoden, wobei vier generelle Ansätze zu unterscheiden sind:

- 10 1. Die mikrobiologische Befunderhebung erfolgt häufig nach mehrtägiger Bebrütung der Proben in geeigneten Kulturmedien, weil die ursprünglich vorhandene Zahl von Mikroorganismen für eine direkte Befunderhebung nicht ausreichend ist. Nach Vermehrung der Mikroorganismen werden die Colony-Forming-Units (CFU) gezählt und auf die in der Probe befindlichen Zahl von
15 Mikroorganismen geschlossen (Kneist, S.; Klein, C.; Rupf, S.; Eschrich, K. Quintessenz (1999) 50, 33-43). In diesen Testsystemen können sich die in der Probe befindlichen vitalen Mikroorganismen unter optimalen Bedingungen vermehren. Das Untersuchungsergebnis zeigt damit das maximal mögliche pathogene Potential des evaluierten Mikroorganismuses an, wenn sich der
20 durch definierte Kulturmedien selektiv angezogene Mikroorganismus im Mundraum ähnlich ungehindert vermehren könnte.

Bekanntlich liegen im Mundraum aber eben gerade nicht derartig optimale Wachstumsbedingungen vor, so dass das Testergebnis nur bedingt
25 aussagekräftig ist.

Darüber hinaus darf nicht übersehen werden, dass durch die Bebrütung der Proben eine Kultur pathogener Mikroorganismen angelegt wird, die mit den entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zur Risikominimierung in der Praxis
30 behandelt werden müssen. Eine besondere Entsorgung ist erforderlich. Neben diesen Nachteilen sind die Bebrütungsverfahren zur mikrobiologischen Befunderhebung teuer und sehr zeitaufwendig.

2. Immunologische Methoden sind ein weiterer genereller Ansatz zur mikrobiologischen Befunderhebung in Single-Site-Tests. Hierbei werden monoklonale oder polyklonale Antikörper gegen Oberflächenstrukturen oder sezernierte Substanzen von Mikroorganismen eingesetzt. Darüber hinaus können mit entsprechenden Antikörpern beispielsweise auch Entzündungsvorgänge verfolgt werden. Beispielsweise sind hierfür WO-94/12877, US-5 665 559, WO-96/07103, WO-96/32647 zu nennen.
- Die immunologischen Methoden gemäß Absatz 2 sind im Vergleich zu den Bebrütungsverfahren gemäß Absatz 1 spezifischer, schneller und preisgünstiger, haben aber deutliche Schwächen in der Reproduzierbarkeit, die unter anderem durch die Probennahme bedingt werden. Beispielsweise befinden sich in einem Plaquebereich nicht nur vitale, sondern auch erhebliche Mengen abgestorbener Mikroorganismen. Je nach Probennahme kann das Verhältnis zwischen toten und vitalen Mikroorganismen unterschiedlich sein. Da die Antikörper nicht zwischen vitalen und toten Mikroorganismen unterscheiden können, ergibt sich eine unvorhersagbare Schwankungsbreite in der Ableitung des vorhandenen pathogenen Potentials der evaluierten Mikroorganismen (Aass, A.M.; Preus, H.R., Zambon, J.J., Gjermo, P. Scand J. Dent Res (1994) 102, 355 - 360).
3. Die Methode mit der höchsten Sensitivität beruht auf der Poly-Chain-Reaction-Technologie (PCR). Geringste Mengen Mikroorganismen können mit hoher Spezifität nachgewiesen werden. Allerdings ist die PCR-Technologie zeitaufwendig, komplex, kostenintensiv und in der Beherrschung nicht trivial (Rupf, S.; Kneist, S.; Merte, K.; Eschrich, K. Eur. J. Oral. Sci (1999) 107, 75 - 81).
4. Es wurden ferner einige Methoden beschrieben, die biochemische Marker nutzen, um Munderkrankungen zu diagnostizieren. Eine Übersicht bietet der Beitrag von J. Meyle, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift (1999) 54, 73-77).

Die Aussagekraft der einzelnen biochemischen Marker muß differenziert unter Berücksichtigung der klinischen Studien bewertet werden und bleibt dem Fachmann vorbehalten. Hervorzuheben ist, dass die Bestimmung der biochemischen Marker mittels Single-Site-Methoden erfolgt. Beispielsweise wird auf die Patentschrift WO-98/21583 hingewiesen. Die hier benötigten Hilfswerkzeuge zeichnen sich dadurch aus, dass sie die zu untersuchenden Proben binden (WO-91/14000, EP-A-0 304 871, US-A-5 725 373). Für jede Probenstelle muß jeweils ein Hilfswerkzeug eingesetzt und individuell analysiert werden.

Prinzipiell haben alle aus dem Stand der Technik bekannten Single-Site-Methoden den entscheidenden Nachteil, dass eine näherungsweise vollständige Situationsbeschreibung im Mundraum nur mit einer hohen Zahl von Einzelproben gewonnen werden kann. Zur Probennahme werden häufig Papierspitzen verwendet, die in Zahnfleischtaschen oder Wurzelkanäle eingeführt werden (US-A-5 725 373, EP-A-0 304 871).

Es ist bekannt, dass die Parodontitisaktivität von Zahnfleischtasche zu Zahnfleischtasche in einem Patienten sehr unterschiedlich sein kann, obwohl sich die Parodontitiserreger ubiquitär in den Zahnfleischtaschen befinden. Für eine Befunderhebung müssen deshalb weit mehr als 25 Einzelproben genommen und untersucht werden, ohne sicherstellen zu können, dass nicht der eine oder andere Parodontitisherd unberücksichtigt bleibt.

Hieraus wird prinzipiell einsichtig, dass punktuelle Bestandsaufnahmen nur unbefriedigende Situationsbeschreibungen des Mundraumes zulassen. Der hohe Zeit- und Kostenaufwand der Single-Site-Techniken ist damit nur bedingt zu rechtfertigen. Single-Site-Techniken haben sich daher in der Diagnostik des Mundraumes nicht in der breiten Anwendung durchgesetzt.

Es besteht daher seit langem ein dringendes Bedürfnis, ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur gleichzeitigen multiplen sowie orts- und

stoffspezifischen intraoralen Befunderhebung im Mundraum zur Verfügung zu haben.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Mitteln und Methoden zum intraoral orts- und stoffspezifischen sowie gleichzeitig multiplen Nachweis pathogener Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen.
- 10 Im Laufe der Beschreibung der Erfindung sind unter den nachzuweisenden pathogenen Substanzen und/oder Mikroorganismen oder Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, beispielsweise nachfolgend aufgeführte zu verstehen:
- 15 1. Stoffwechselprodukte von Bakterien, Viren oder Pilzen, beispielsweise Antigene, Lipide, Proteine, Peptide, Polysaccharide, DNA, RNA, Zucker, Aminosäuren, Carbonsäuren, beispielsweise Milchsäure und Propionsäure, sowie andere niedermolekulare, anionische, kationische oder neutrale Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus
20 ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.
 2. Oberflächenstrukturen von Bakterien, Viren oder Pilzen, bestehend beispielsweise aus Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden,
25 DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.
 - 30 3. Humane bzw. tierische Substanzen, die als Antwort auf Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze gebildet werden, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA,

RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

5

4. Humane bzw. tierische Substanzen, die auf Munderkrankungen hinweisen, die nicht *a priori* auf eine Infektion durch Bakterien, Viren oder Pilze beruhen (beispielsweise Krebserkrankungen), bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

10

5. Substanzen, die sich in Strukturen befinden, die als die Folge von oder die Voraussetzung für die Entstehung von Munderkrankungen, beispielsweise Plaque oder Biofilm, bekannt sind, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

20

6. Substanzen die auf laufende Heilungsprozesse hinweisen, die als die Folge von Munderkrankungen oder Verletzungen, beispielsweise Gewebe und/oder Knochenregeneration, bekannt sind, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

25

30

Die vorstehend aufgeführten Substanzen stehen exemplarisch für solche Substanzen, die alleine oder in Kombination für diagnostische Zwecke intraoraler Erkrankungen genutzt werden können und werden nachfolgend auch als Marker-Verbindungen bezeichnet.

5

Erfindungsgemäß wird die beschriebene Aufgabe gelöst durch verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, wobei diese Markerverbindungen binden bzw. aufnehmen, so dass die Diagnose am bzw. im Trägermaterial erfolgt. Die Erfindung betrifft verformbares, härtbares oder filmbildendes Trägermaterial, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es für die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnose diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthält, die ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen. Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe dienen insbesondere zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen. Die Zusatzstoffe können dabei in mikroverkapselter Form vorliegen. Die Trägermaterialien sollten mindestens soviel diagnostische Zusatzstoffe enthalten, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei die Zusatzstoffe ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren für die gleichzeitige multiple sowie orts- und stoffspezifische intraorale Befunderhebung, umfassend die Schritte: Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthält, und gegebenenfalls Auftragen

weiterer diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, oder Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das keine diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe enthält, und Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe.

5

Die erfindungsgemäß verwendbaren diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe sind zum Teil kommerziell erhältlich und können gegebenenfalls physikalisch, chemisch, biochemisch oder gentechnologisch verändert werden, wobei dies insbesondere für Enzyme und deren Substrate, für Antikörper und deren
10 Antigene und für Oligonukleotide und Polynukleotide gilt.

Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe erlauben dem Fachmann die Durchführung diagnostischer Testverfahren, die zum intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweis pathogener Substanzen und/oder von
15 Mikroorganismen oder die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, geeignet sind.

Zu den diagnostizierbaren Munderkrankungen gehören auch Karies, Early Onset
20 Parodontitis, präpubertale Parodontitis, juvenile Parodontitis, schnell verlaufende progressive Parodontitis (RPP), adulte Parodontitis, refraktäre Parodontitis, Gingivitis, Halitosis, Infektionen mit *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, Krebs.

25 In Zahnfleischtaschen können sich Bakterien befinden, die den in Cystein oder Methionin befindlichen Schwefel in Form von flüchtigen Schwefelverbindungen wie Mercaptane oder Schwefelwasserstoff freisetzen. Daneben sind dissimilatorische sulfatreduzierende Bakterien bekannt, deren Schwefelwasserstoffbildung mit der Sulfatreduktion korreliert ist. Durch die
30 Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich die Bildungsraten von Schwefelwasserstoff und Mercaptanen, bevorzugt Methylmercaptan in

- Zahnfleischtaschen messen. Darüber hinaus können die bakteriellen Enzymaktivitäten, bevorzugt Methionin- γ -lyase, besonders bevorzugt Cysteindesulphydrase, die die Bildung der flüchtigen Schwefelverbindungen katalysieren, als Maß für die Halitosisaktivität von Zahnfleischtaschen gemessen werden. Darüber hinaus kann die Gegenwart der für die Freisetzung verantwortlichen Bakterien, bevorzugt Fusobakterien, Porphyromonas, Veillonella, Clostridium und Treponema, mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern bestimmt werden.
- 10 Die verschiedenen Formen der Parodontitis sind kausal mit der Infektion durch Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacterioides forsythus, Campylobacter rectus, Capnocytophage ochracea, Capnocytophage gingivalis, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas asaccharolyticus, Porphyromonas gingivalis, Prevotella dentalis, Prevotella intermedia, Prevotella
- 15 nigrescens, Treponema denticola verbunden. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich Gegenwart und Menge der Bakterien in der Sulkusflüssigkeit bestimmen. Hierfür eignen sich spezifische polyklonale Antikörper und deren Subklassen oder monoklonale Antikörper, die gegen
- 20 Oberflächenantigene dieser Bakterien, beispielsweise Fimbriae, extrazelluläre Pollysaccharide, Adhesine gerichtet sind.

- Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können in der Sulkusflüssigkeit
- 25 Enzymaktivitäten gemessen werden, die einen Hinweis auf die Gegenwart und metabolische Aktivität eines Bakteriums oder einer Gruppe der genannten Bakterien ergeben. Die Trypsin-ähnliche Protease-Aktivität, bevorzugt die Dipeptidylpeptidase-Aktivität, besonders bevorzugt Arg-Gingipain-Aktivität und Lys-Gingipain-Aktivität, wird diagnostisch genutzt. Zur Bestimmung der Arg-Gingipain-Aktivität können synthetische Peptide eingesetzt werden, die
- 30 mindestens ein Arg-Rest (in P1-Position) neben der detektierbaren Abgangsgruppe enthalten. Zur Bestimmung der Lys-Gingipain-Aktivität können

synthetische Peptide eingesetzt werden, die mindestens ein Lys-Rest (in P1-Position) neben der detektierbaren Abgangsgruppe enthalten. Neben p-Nitroanilin-Derivaten, beispielsweise $N\alpha$ -Benzoyl-DL-arginin-p-nitroanilid, 2-Naphtylamin-Peptidderivaten, beispielsweise $N\alpha$ -Benzoyl-DL-arginin- β -naphtylamid können 6-Aminoquinolin-Peptidderivate, Rhodamin-Peptidderivate sowie Cumarin-Peptidderivat, beispielsweise 7-Amido-4-methylcumarin, wie N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin und 7-Amino-4-chloromethylcumarin, wie N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-chloromethylcumarin als detektierbare Abgangsgruppen eingesetzt werden.

10

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern die bakteriellen Substanzen diagnostizieren, die zur Induktion von Zytokinen führen.

15 Bevorzugt werden Antikörper gegen Lipopolysaccharide, Lipoarabinomannan, Peptidoglycane, Teichonsäurederivate, extrazelluläre Polysaccharide und Lipid A.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die durch
20 Parodontitiserreger induzierte Zytokinbildung mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern diagnostiziert werden. Antikörper gegen die Interleukine IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, Tumornecrosisfaktor $TNF\alpha$, Interferone α, β, γ , Colony-forming Faktoren M-CSF, Wachstumsfaktoren EGF, $TGF\alpha$ und Chemokine MCP können eingesetzt
25 werden.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Zerstörung parodontalen Gewebes über die Enzymaktivitäten von alkalischer Phosphatase,
30 Arylsulfatase, Aspartataminotransferase, β -Glucuronidase, Cathepsine (G,B,D), Elastase, Hyaluronidase, Lactatdehydrogenase, Lysozym, Matrixmetalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen), Tissue Inhibitors

Metalloproteinases (TIMP), Stromelysin, Lactoferrin, Tryptase und Myeloperoxidase diagnostiziert werden.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern die molekularen Marker für Gingivitis diagnostiziert werden. Zu diesen gehören Zytokine, beispielsweise Interleukine IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF α und Arachidonsäurederviate, beispielsweise Prostaglandin E₂.

10

Karies ist kausal mit der Infektion durch *Streptococcus salivarius salivarius*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus downei*, *Streptococcus macacae*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus parasanguis*, *Streptococcus crista*, *Streptococcus mitior*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* ss *paracasei*, *Lactobacillus paracasei* ss *ramnosus*, *Lactobacillus paracasei* ss *tolerans*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus delbrueckii* ss *lactis*, , *Lactobacillus delbrueckii* ss *delbrueckii*, , *Lactobacillus delbrueckii* ss *bulgaricus*, *Lactobacillus endocarditis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus pseudoplantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Eikenella*, *Branhamella catarrhalis*, *Veillonella alcalescens*, *Veillonella parvula*, *Actinomyces naeslundii*, *Rothia dentocariosa*, verbunden. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern, die gegen die verschiedenen Oberflächenantigene dieser Bakterien, beispielsweise Proteine,

30

Lipopolysaccharide, Glycoproteine, Fimbriae, extrazelluläre Pollysaccharide, Adhesine, Lipoteichonsäurederivate, Glucan-Bindungsproteine, Collagen-Bindungsproteine gerichtet sind, Gegenwart und Menge der kariogenen Bakterien diagnostiziert werden.

5

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können extrazelluläre Enzymaktivitäten kariogener Bakterien diagnostiziert werden, beispielsweise Proteasen, bevorzugt Glucosyltransferasen, Glucanase, Fructosyltransferase, Fructanase.

10

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können Stoffwechselprodukte kariogener Bakterien diagnostiziert werden, beispielsweise Buttersäure, Ameisensäure, bevorzugt Essigsäure, Propionsäure, besonders bevorzugt Milchsäure. Die mit der Säurefreisetzung einhergehende Versauerung des umgebenden Milieus kann darüber hinaus mit pH-Indikatoren, beispielsweise mit Bromphenolblau, Kongorot, Bromkresolblau, bevorzugt Rhodolderivate, besonders bevorzugt Oregon Green-Derivate, nachgewiesen werden. Als Folge der Versauerung des pHs im umgebenden Milieu, wie Plaque, werden aus der Zahnhartsubstanz Calciumionen herausgelöst. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann dieser Prozess mit Calciumindikatoren, beispielsweise Calcium Crimson, bevorzugt Calcium Green, Calcium Orange, besonders bevorzugt Calcium Oregon Green 488 BAPTA, diagnostiziert werden.

15

20

25

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Zunahme oder die Abnahme der oben genannten Markerverbindungen als Maß für den Heilungsprozess herangezogen werden.

30

Die Liste der Markerverbindungen ist beispielhaft und nicht limitierend für die Erfindung.

Überraschend ist, dass trotz der ablaufenden dynamischen Prozesse in der Mundhöhle, die einem ständigen Flüssigkeitsaustausch durch die Sekrete der Speicheldrüsen und der Sulkusflüssigkeit unterliegt, ausreichend hohe Konzentrationen von Marker-Verbindungen auf den Oberflächen der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder in den Trägermaterialien erhalten werden, die es gestatten, eine sichere Diagnose auch im Rahmen von Routinebehandlungen zu realisieren.

Vorteilhaft ist es, dass durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder durch den Einsatz des erfindungsgemäßen Verfahrens eine nahezu komplette Situationsbeschreibung des Mundraumes, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes möglich ist. Hierbei ist besonders die Verwendung von additionsvernetzenden Silikonabformmaterialien von Interesse, da die Abdrücke praktisch unbegrenzt haltbar sind. Gegebenenfalls können zur Archivierung des momentanen Krankheitsbildes die Abdrücke auch mittels Photographie, digitalen Kameras, UV-VIS bzw. Fluoreszenz-Scanner erfasst und mittels Bilddokumentationssoftware ausgewertet werden.

Vorteilhaft ist es außerdem, dass durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens eine nahezu komplette Situationsbeschreibung der einzelnen Zähne, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes möglich ist. Neben okklusalen Kauflächen und vestibulären, lingualen, koronalen, apikalen, zervikalen, gingivalen, inzistalen Bereichen eines Zahnes werden durch die Zeichnungsschärfen der Trägermaterialien auch die interproximalen Bereiche zwischen den Zähnen erfaßt.

Vorteilhaft ist es auch, dass durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder des erfindungsgemäßen Verfahrens gegebenenfalls Flüssigkeit aus den Zahnfleischtaschen gesammelt und der orts- und substanzspezifischen Diagnose zugeführt werden kann. Eine nahezu komplette
5 Situationsbeschreibung der einzelnen parodontalen Taschen, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes ist damit möglich.

Vorteilhaft ist überdies, dass die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnose
10 derart erfolgt, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffen den Patienten nicht belasten, weil die Abgabe der diagnostisch nutzbaren Zusätze vermieden wird. Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe sind damit keine Modifikationssubstanzen, die die intraoral ablaufender Prozesse modifizieren. Eine wiederholte Anwendung der orts- und stoffspezifischen intraoralen Diagnose
15 zum Verfolgen des Behandlungsverlaufes wird damit ermöglicht.

Vorteilhaft ist es ferner, dass durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder des erfindungsgemäßen Verfahrens das zeitaufwendige Kultivieren oder Inkubieren pathogener Mikroorganismen entfällt und somit auch
20 das mit der Vermehrung pathogener Keime verbundene Risiko minimiert wird. Ein besonders großer Vorteil der erfindungsgemäßen Methode besteht gerade darin, dass die Nachweise auch dann gelingen, wenn die Konzentrationen der nachzuweisenden Substanzen im Abbildungsmaterial sehr gering sind.

25 Vorteilhaft ist zusätzlich, dass das Diagnoseergebnis vom Abdruck gegebenenfalls auf ein Positivabdruck übertragbar ist. Dies ist beispielsweise mit Gips, Hydrogelen, Modellsilikonem oder ähnlichen Massen möglich. Die Zuordnung der Diagnosesignale im Abdruck zu den einzelnen Zähnen wird damit erleichtert.

30

Mit den erfindungsgemäßen Trägermaterialien gelingt auch der direkte orts- und stoffspezifische Nachweis von Mikroorganismen auf den Zähnen, ohne die auf

den Trägermaterial haftenden Mikroorganismen kultivieren oder inkubieren zu müssen. Somit entfällt beispielsweise auch der Zusatz von Nährstoffen zum Trägermaterial, wie dies in der US-A-4 976 951 beschrieben ist.

- 5 Ebenso vorteilhaft ist die Einfachheit der beschriebenen Verfahren, die bei vielen Erkrankungen eine problemlose Früherkennung bzw. Frühdiagnose mit geringem Aufwand und ohne wesentliche Mehrkosten für den Behandler und den Patienten gestattet.
- 10 Als Trägermaterial kommen beispielsweise dentale Abformmassen oder Filme, jeweils auf Silikon-, Polyether-Silikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis in Frage. Für manche Anwendungsbereiche, wie der Kariesdiagnose werden Alginat, bevorzugt ohne Zusatz von Phosphaten oder Pyrophosphaten verwendet. Ebenso geeignet als Trägermaterial sind alle anderen bekannten
- 15 Kunststoffe, beispielsweise Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk. Darüber hinaus sind Hydrogele, beispielsweise auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, als Trägermaterial geeignet. Gleichfalls geeignet für die Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren sind dentale
- 20 Gipszubereitungen, nicht auszuhärtende plastische Massen, wie Knetmassen oder Festkörperdispersionen in Flüssigkeiten, beispielsweise Pasten und ähnliche Massen aus Silikon, Wachsen, Gelatine, Stärke, Fette und den oben genannten Trägermaterialien.
- 25 Die Basis vieler Abdruckmassen bilden additionsvernetzende oder kondensationsvernetzende Silikone, Polyether-Silikone oder Polyether. Diese Materialien sind im Stand der Technik ausführlich beschrieben worden, so dass es sich erübrigt, hier näher darauf einzugehen. Additions- oder kondensationsvernetzende Silikone sind beispielsweise in der US-A-3 897 376, in
- 30 der EP-B-0 231 420 sowie in der dort auf Seite 3 erwähnten US-A-4 035 453, weiterhin in der EP-A-0 480 238 (siehe insbesondere Seite 2, Zeilen 3 - 26) und in der EP-B-0 268 347 beschrieben. Die Offenbarung dieser Schriften soll hier

durch Inbezugnahme mitumfasst sein. Polyether-Silikone sind unter anderem beispielsweise in der DE-A-37 41 575 sowie in der DE-A-38 38 587 beschrieben, deren Offenbarung hier ebenfalls mitumfasst sein soll. Polyether sind beispielsweise in der DE-B-17 45 810, DE-A-43 06 997, DE-A-40 93 555, DE-C-
5 25 15 593, DE-A-197 19 438 und US-A-34 53 242 beschrieben, deren Offenbarung hier gleichfalls mitumfasst sein soll. Bevorzugt werden Abformmassen auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis.

Insbesondere sind Trägermaterialien auf Polyetherbasis geeignet. Hierbei
10 umfassen die Massen beispielsweise folgende Bestandteile:

- (A) 30 bis 96,9999, bevorzugt 40 bis 88,99, besonders bevorzugt 45 bis 80,49 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im
15 Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,
- (B) 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 5, besonders bevorzugt 1,5 bis 3 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,
- (C) 1 bis 50, bevorzugt 5 bis 45, besonders bevorzugt 8 bis 43 Gew.-%
20 organische Verdünnungsmittel,
- (D) 1 bis 50, bevorzugt 5 bis 40, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker, oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,
- 25 (E) 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.

Bestandteil (A) umfasst N-Alkylaziridinopolyether, wobei die Polyether-Grundkörper Homopolymere aus Ethylenoxid, Propylenoxid oder
30 Tetrahydrofuran, statistische Co- und Terpolymere der genannten Monomeren und bzw. oder Blockcopolymere aus Ethylenoxid und Propylenoxid sein können.

Für die Verwendung in zweikomponentigen Abformmassen sind solche Startersubstanzen gemäß Bestandteil (B) geeignet, die eine Aushärtung der gemischten Zubereitung in einem Zeitraum von 1 bis 20 Minuten zu einem elastischen Festkörper ermöglichen, wobei dieser Festkörper die Anforderungen an eine elastische Abformmasse gemäß DIN / EN 2482 erfüllt und eine Shore A-Härte (DIN 53505) von mindestens 20 nach 24 Stunden Lagerzeit besitzt.

Als Starter der Katalysatorkomponente können viele der bekannten Starter eingesetzt werden. Zweckmäßigerweise verwendet man solche Starter bzw. Startersysteme, die eine einfache Einstellung des Aushärtungsverlaufs zulassen, keine Nebenwirkungen erzeugen und die reproduzierbare Erreichung der erforderlichen Niveaus der mechanischen Eigenschaften ermöglichen.

In der DE-C-914 325 wird die Verwendung von Oxonium-, Ammonium- und Sulfoniumsalzen als Startersubstanzen vorgeschlagen.

Eine zusammenfassende Darstellung der für die Aushärtung von N-Alkylaziridinoverbindungen verwendeten Startersubstanzen ist in O. C. DERMER, G. E. HAM, „Ethylenimine and other Aziridines“ Academic Press (1969) enthalten.

Als prinzipiell geeignete Polymerisationsauslöser haben sich demnach eine große Anzahl von Verbindungsklassen und Verbindungen erwiesen. In der praktischen Anwendung der kationischen Polymerisation von Aziridinopolyethern ist es aber sehr schwierig, den gewünschten Abbindeverlauf mit ausreichend langer Verarbeitungszeit und schneller Endaushärtung einzustellen. Dieses Ziel kann durch die Verwendung von speziellen Trisalkylsulfoniumsalzen erreicht werden, wie sie beispielsweise in der EP-A-0 110 429 beschrieben sind.

Unter Verwendung von speziellen Trisalkylsulfoniumsalzen sind die Kriterien der Härtungsgeschwindigkeit und der Eigenschaften des elastischen Festkörpers prinzipiell erreichbar.

In der Patentanmeldung DE-A-100 18 918 werden Starter beschrieben, die der Katalysatorkomponente einen lediglich geringen Säuregrad verleihen und die eine gut einstellbare, relativ lange Verarbeitungszeit nach erfolgter Mischung von Basiskomponente und Katalysatorkomponente ermöglichen.

5

Startersysteme dieses Typs sind geeignet, die Basispasten in der notwendigen Geschwindigkeit auszuhärten. Durch ihre Verwendung sind die gewünschten Eigenschaften des elastischen Festkörpers erreichbar.

- 10 Die Patentanmeldung DE-A-199 42 459 beschreibt Elastomermassen mit verbesserter Katalysatorkomponente, die sich durch eine erhöhte Dehnbarkeit auszeichnen. Gemäß dieser Erfindung werden Borsäurekomplexe als Starter eingesetzt. Diese Starter haben sich für die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether besonders bewährt.

15

- Als organisches Verdünnungsmittel, entsprechend Bestandteil (C), werden Polyetherpolyole, wie Polypropylenglykole oder Mischpolyetherole mit Tetrahydrofuran- und/oder Ethylenoxid- und/oder Propylenoxid-Einheiten, Polyesterpolyole, wie Polycaprolactondiole und Polycaprolactontriole,
20 Polycarbonatdiole, aliphatische Ester, Öle, Fette, Wachse, aliphatische Kohlenwasserstoffe, araliphatische Kohlenwasserstoffe sowie ein- oder mehrfunktionelle Ester von mehrwertigen Säuren, wie Phthalsäure oder Zitronensäure oder Ester oder Amide von Alkylsulfonsäuren und Arylsulfonsäuren, verwendet.

25

- Die Modifikatoren gemäß Bestandteil (D) sind meist feinteilige Füllstoffe, wie Alumosilikate, Fällungskieselsäuren, Quarzmehl, Wollastonit, Glimmermehl und Diatomeenerde, sowie Farbstoffe und Pigmente, deren Zusatz eine bessere Beurteilung der Mischgüte ermöglicht und die Verwechslungsgefahr vermindert,
30 Thixotropiemittel, wie feindisperse Kieselsäuren und andere das Fließverhalten beeinflussende Zusätze, wie polymere Eindicker, weiterhin oberflächenaktive

Substanzen zur Einstellung des Anfließverhaltens sowie Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe.

Ein weiteres mögliches Trägermaterial kann auch eine polymerisierbare
5 Flüssigkeit oder eine Lösung einer polymeren Substanz sein, die auf die zu untersuchenden Stellen aufgesprüht oder aufgetragen, beispielsweise aufgepinselt wird. Typischerweise handelt es sich hierbei um Lacke auf Nitrocellulosebasis mit einem flüchtigen Lösungsmittel sowie gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffen, die zu einer festen Schicht aushärten, die nach Aufnahme
10 der Markerverbindung vom Substrat abgezogen werden kann. Verwendbar sind allgemein alle Polymeren, die in geeigneten leicht flüchtigen Lösungsmitteln aufgenommen werden können. Bekannt ist beispielsweise auch die Verwendung von Polyurethanen in Aceton. Geeignete filmbildende Systeme sind aus der Farben- und Lackchemie hinreichend bekannt.

15

Das erfindungsgemäße Trägermaterial kann zunächst die zu untersuchende Markerverbindung intraoral ortspezifisch aufnehmen. Die Markerverbindung wird in einer anschließenden Prozedur auf bzw. im Trägermaterial orts- und stoffspezifisch nachgewiesen, quantifiziert bzw. diagnostisch evaluiert, wobei die
20 Markerverbindung auch erst als Folge einer katalytischen, chemischen, biochemischen Reaktion gebildet werden kann. Die zu analysierende Markerverbindung kann beispielsweise über ionische, polare, unpolare oder hydrophobe Wechselwirkungen auf bzw. im Trägermaterial örtlich fixiert werden. Die Ausbildung von Mikrostrukturen und/oder Mikroräumen in den
25 Trägermaterialien beispielsweise in Form von Schäumen kann die Aufnahme und Fixierung der zu untersuchenden Markerverbindungen unterstützen.

Das Trägermaterial enthält in einer bevorzugten Ausführungsform mindestens eine Komponente oder aber zur Vereinfachung der diagnostischen Prozedur alle
30 benötigten Komponenten des diagnostischen Testsystems. Diese diagnostischen Zusätze können beispielsweise über ionische, polare, unpolare oder hydrophobe Wechselwirkungen auf bzw. im Trägermaterial örtlich fixiert werden. Eine örtliche

Fixierung von diagnostischen Zusätzen ist auch dadurch möglich, dass die diagnostischen Zusätze zuerst an hochmolekulare Träger fixiert und anschließend in die Trägermasse eingeknetet werden. Hierdurch wird die Diffusionsbewegung der diagnostischen Zusätze im Trägermaterial kontrolliert.

5 Die Ausbildung von Mikrostrukturen und/oder Mikroräumen in den Trägermaterialien beispielsweise in Form von Schäumen kann die Aufnahme und Fixierung der Komponenten unterstützen. Die Komponenten können in den erfindungsgemäßen Trägermaterialien frei verfügbar oder in einer anderen Phase vorliegen.

10

Die erfindungsgemäßen Trägermaterialien enthalten 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% diagnostische Zusätze, jedoch mindestens soviel Zusätze, dass die gewünschte Wirkung wahrgenommen werden kann. Bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens müssen diagnostische Zusätze
15 in einer solchen Menge auf Trägermaterialien aufgebracht werden, dass die gewünschte Wirkung wahrgenommen werden kann.

Erwünschte Wirkungen können alle wahrnehmbaren Signale sein. Hierunter mit eingeschlossen sind beispielsweise Farbsignale, beispielsweise fluoreszierende,
20 UV-, VIS-, phosphoreszierende oder lumineszierende Signale, die gegebenenfalls mit speziellen Geräten detektiert werden müssen. Ebenso können Signale durch Anwendung der erfindungsgemäßen Verfahren erzeugt werden, die durch Thermographie, Spektroskopie, Chromatographie oder auch durch Analyse der Topographieänderung der Trägermaterialien wahrgenommen werden können.

25

Diagnostische Zusätze sind beispielsweise, ohne dass die folgende Aufzählung limitierend für die vorliegende Erfindung zu verstehen wäre:

- Farbstoffindikatoren, beispielsweise pH-Indikatoren, wie Bromphenolblau,
30 Kongorot, Bromkresolgrün, Oregon Green-Derivate, Rhodol-Derivate, Redox-Indikatoren, wie Methylenblau, 5-Cyano-2,3-ditolyltetrazoliumchlorid (CTC), 2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-2H-tetrazoliumchlorid (INT), 8-

- Dimethylamino-2,3-benzophenoxazin (Meldola's Blau), 1-Methoxyphenazinmethosulphat (MPMS), 5-(3-Carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazolyl)-3-(4-sulphophenyl)tetrazolium (MTS), 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 3,3'-(3,3'-Dimethoxy-4,4'-biphenylene)-bis[2-(4-nitrophenyl-5-phenyl)]-2H-tetrazoliumchlorid (NBT), Nitrotetrazoliumviolett (NTV), Phenazinmethosulphat (PMS), Natrium-3'-[1-[(phenylamino) carbonyl]-3,4-tetrazolium]bis(4-methoxy-6-nitro)benzolsulfonsäure (XTT), Phenazinethosulfat (PES), WST-1
- Fluoreszenzindikatoren, beispielsweise Oregon Green 488 BAPTA, Calcium Green, Calcium Orange, Calcium Crimson,
 - Chemolumineszenz-Indikatoren,
 - Vitalitätsindikatoren, beispielsweise 5-Bromo-2' deoxyuridine,
 - Andere Farbstoffindikatoren, beispielsweise p-Nitroaniline-Derivate, 2-Naphthylamin-Derivate, 7-Amino-4-methylcoumarin-Derivate, 7-Amino-4-chloromethylcoumarin-Derivate, 6-Aminoquinolin-Derivate, Rhodamin-Derivate, 5,5'-Dithiobis-(2-nitrobenzoesäure), Monobrombiman-Derivate, Tetramethylrhodamin-Derivate, Eosin-Derivate, Erythrosin-Derivate, Texas Red-Derivate, Coumarin-Derivate, Pyridyloxazol-Derivate, Benzofurazan-Derivate, Naphtalin-Derivate, Didansyl-Cysteine, Dansyl-Derivate, Aziridin-Derivate, Pyren-Derivate, Coomassie Blau)

Darüber hinaus können die Indikatorsubstanzen beispielsweise kovalent an Enzymen, Proteinen, Glycoproteinen, Lipopolysacchariden, Polysacchariden, polyklonalen und monoklonalen Antikörpern, DNA, RNA Zellorganellen oder Mikroorganismen gebunden sein.

Unter diagnostischen Zusätzen werden auch Antikörper, die gegen Markerverbindungen gerichtet sind, sowie polyklonale Antikörper und deren Subklassen, sowie monoklonale Antikörper verstanden. Darüber hinaus können die Antikörper beispielsweise kovalent an Enzymen, Proteinen, Glycoproteinen, Lipopolysacchariden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zellorganellen, Mikroorganismen oder anderen Trägermaterialien gebunden sein.

Diagnostische Zusätze können Enzyme folgender Klassen sein, wobei die folgende Aufzählung beispielsweise und nicht limitierend für die Erfindung ist:

- 5 ◦ Oxidoreductasen und deren Unterklassen, beispielsweise Dehydrogenasen, wie Lactatdehydrogenase, Oxidasen, Peroxidasen, Reductasen, Monooxygenasen, Dioxygenasen;
- Transferasen und deren Unterklassen, beispielsweise C₁-Transferasen, Glycosyl-Transferasen, wie Glusoyltransferasen, Fructosyltransferasen,
- 10 ◦ Aminotransferasen, Phospho-Transferasen;
- Hydrolasen und deren Unterklassen, beispielsweise Esterasen, Glycosidasen, wie Glucanase, Fructanase, Peptidasen, beispielsweise Dipeptidylpeptidasen Arg-Gingipain, Lys-Gingipain, Collagenasen, Gelatinasen, Cathepsine, Elastase, Amidasen,
- 15 ◦ Lyasen und deren Unterklassen, beispielsweise C-C-Lyasen, C-O-Lyasen, C-N-Lyasen, C-S-Lyasen;
- Isomerasen und deren Unterklassen, beispielsweise Epimerasen, cis-trans-Isomerasen, intramolekulare Transferasen;
- Ligasen und deren Unterklassen, beispielsweise C-C-Ligasen, C-O-Ligasen,
- 20 C-N-Ligasen, C-S-Ligasen.

Man kennt heute über 2000 verschiedene Enzyme. Zu ihrer Klassifizierung wurde ein System entwickelt, das Wirkungs- und Substratspezifität berücksichtigt. Daraus ergibt sich, dass zu jedem Enzym spezifische Substrate und/oder

25 Coenzyme (NAD(P), NAD(P)H, FAD, FMN, Liponamid, Ubichinon, Häm, ATP, ADP, AMP, GTP, GDP, GMP, UTP, UDP, UMP, CTP, CDP, CMP, Coenzym A, Thiamindiphosphat, Pyridoxalphosphat, Biotin, Tetrahydrofolat gehören. Diese spezifischen Substrate und/oder Coenzyme müssen als diagnostischer Zusatz vorhanden sein, wenn beispielsweise ein oder mehrere Enzyme als

30 Markersubstanz dienen. Umgekehrt gilt natürlich, dass spezifische Enzyme als diagnostische Zusätze verwendet werden können, wenn spezifische Substrate beispielsweise Zuckerphosphate, Milchsäure/Lactat, Pyruvat, Essigsäure/Acetat,

5

Diagnostische Zusätze können auch solche Substanzen sein, die begleitend vorliegen müssen, um die Markersubstanzen diagnostizieren zu können. Solche Substanzen umfassen:

- 10 ◦ Puffersubstanzen, beispielsweise Natriumphosphat,
Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumphosphat,
Kaliumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumpyrrophosphat,
Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat,
Kaliumhydrogencarbonat, Natriumtetraborat, Essigsäure/Acetat,
- 15 Citronensäure/Citrat, Diethylbarbitursäure, Tris(hydroxymethyl)aminomethan
(TRIS), Glycin, Glycylglycin, N-(2-Acetamido)-2-aminoethansulfonsäure
(ACES), N-(2-Acetamido)iminodiacetat (ADA), N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-
aminoethansulfonsäure (BES), N,N-Bis(2-hydroxyethyl)glycin (BICINE), 2,2-
Bis-(hydroxyethyl)-iminotris(hydroxymethyl)methan (BIS-TRIS), 2-
- 20 (Cyclohexylamino)ethansulfonsäure (CHES), 2-[4-(2-Hydroxyethyl-1-
piperazin)]ethansulfonsäure (HEPES), 3-[4-(2-Hydroxyethyl-1-
piperaziny)]propansulfonsäure (HEPPS), 2-Morpholinoethansulfonsäure
(MES), 3-Morpholinopropansulfonsäure (MOPS), Piperazin-1,4-bis(2-
ethansulfonsäure) (PIPES), N-[Tris(hydroxymethyl)-methyl]-2-
- 25 aminoethansulfonsäure (TES), N-[Tris(hydroxymethyl)-methyl]-glycin
(TRICINE);
- Säuren, beispielsweise Schwefelsäure, schweflige Säure, Phosphorsäure,
Salzsäure, Essigsäure, Salpetersäure;
- Basen, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid,
- 30 Ammoniak, Calciumhydroxid, Magnesiumoxid;

- Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Propanol, Glycerin, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Aceton, Butanon, Cyclohexan, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform, Alkane, Essigsäurethylester;
- Salze, beispielsweise Magnesiumchlorid, Magnesiumsulfat, Magnesiumnitrat, Calciumchlorid, Calciumsulfat, Calciumnitrat, Eisen(III)chlorid, Eisen(II)chlorid, Zinkchlorid, Zinksulfat, Nickelchlorid, Manganchlorid, Ammoniumsulfat, Natriumsulfat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumphosphate, Kaliumphosphate;
- andere Substanzen, beispielsweise Glutathion, Rinderserumalbumin, Saccharose, Glucose, Fructose, Trehalose, Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Wasserstoffperoxid.

In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung können die diagnostischen Zusätze in mikroverkapselter Form vorliegen. In einer Mikrokapsel kann eine Vielzahl von Molekülen diagnostischer Zusatzstoffe eingeschlossen sein. Von besonderem Vorteil ist bei der Verwendung von mikroverkapselten diagnostischen Substanzen der auftretende Potenzierungseffekt.

Ganz allgemein können bei der Verwendung mehrkomponentiger Diagnosesysteme gemäß der Erfindung, also von Systemen, bei denen die notwendigen Bestandteile zum Nachweis in mehreren Komponenten gelagert werden, die einzelnen Komponenten getrennt voneinander, jedoch jeweils eingeschlossen in Mikrokapseln, oder auch teilweise mikroverkapselt und teilweise frei vorliegen. Selbstverständlich ist es auch möglich, bei mehr als zweikomponentigen Diagnosesystemen, mindestens zwei Komponenten jeweils mikroverkapselt und mindestens eine andere Komponente frei im Trägermaterial vorrätig zu halten. Essentiell ist jeweils nur, dass eine Reaktion der diagnostischen Zusätze zum gewünschten Endprodukt durch das getrennte Vorhalten der einzelnen Komponenten solange unterbunden wird, bis ein Reaktionspartner durch eine Zerstörung der Mikrokapselwand freigesetzt wird.

Da Abformmaterialien üblicherweise zweikomponentig angeboten werden, kann es vorteilhaft sein, verschiedene Komponenten der Wirkstoffe in verschiedenen Komponenten der Abformmassen, namentlich der Basis- und der Katalysatorpaste, mikroverkapselt oder frei vorzuhalten.

5

Bei der Auswahl von geeigneten Trägermaterialien ist allgemein darauf zu achten, dass diese mit den diagnostischen Substanzen kompatibel sind. Beispielsweise sollte bei der Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen die Trägermaterialien selbstverständlich keine Bestandteile enthalten, die im relevanten Wellenlängenbereich selbst fluoreszieren. Die Forderung nach inerten Trägermaterialien im Sinne der diagnostischen Zielsetzung ist für den Fachmann trivial und kann vom Fachmann problemlos beachtet werden.

10

Die Erfindung wird nachfolgend durch Beispiele näher erläutert, ohne dass sie durch diese beschränkt werden soll.

15

Anwendungsbeispiel 1

Nachweis von Arg-Gingipain über eine Polyetherabformmasse

20

In einem laborüblichen Dreifingerknetter wurde eine Basispaste hergestellt, indem bis zur Homogenität 53,2 Gewichtsteile eines Aziridinopolyethers, der gemäß Beispiel 12 der DE-PS-17 45 810 erhalten wurde, mit 18,1 g eines hydrierten Palmöls und 6,4 Gewichtsteilen Dibenzyltoluol vermischt wurden. Diese Masse wurde mit 11,8 Teilen eines Copolymers aus Ethylenoxid- und Tetramethylenoxideinheiten einer mittleren molaren Masse von 6500, sowie 0,1 Teilen Laurylimidazol und 5,0 Teilen eines Blockcopolymers aus Ethylenoxid- und Propylenoxideinheiten mit einer mittleren Molmasse von 3500 vereinigt. Diese Masse wurde anschließend mit 5,3 Gewichtsteilen Kieselgur vermischt.

25

30

Eine Katalysatorpaste wurde durch Homogenisieren von 33,8 Gewichtsteilen Acetyltributylcitrat mit 14,1 Teilen Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymer und

19,0 Teilen eines Sulfoniumsalzes vermischt, das gemäß Beispiel 31 der DE-PS-
25 15 593 erhalten wurde. Diese Masse wurde vereinigt mit 11 Teilen Kieselgur
und 20,5 Teilen pyrogener Kieselsäure sowie 1 Teil Titandioxid. Anschließend
wurden als Puffersubstanzen 0,7 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 0,8 g
5 Glycylglycin und als Substrat 200 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methyl-
cumarin zugegeben.

Basis- und Katalysatorpaste wurden im Volumenverhältnis 5:1 vermischt und
härteten nach ca. 8 Minuten zu einem homogenen Gummi aus. Eine Dotierung
10 der Oberfläche dieses Gummis während der Abbindephase mit 2 µl Arg-
Gingipain-haltiger Lösung (Stammlösung: 0,5 mg/ml Arg-Gingipain in 200 mM
Tris(hydroxymethyl)aminomethan pH 7,6) ergab nach wenigen Minuten an dieser
Stelle eine intensiv blaue Fluoreszenzemission bei einer Anregungswellenlänge
von 360 nm.

15

Anwendungsbeispiel 2

Nachweis von Arg-Gingipain auf Alginatprüfkörpern

20 Zu 10 g Alginat (Palgat Plus Quick, Fa. ESPE Dental AG) wurden 20 ml Lösung,
enthaltend 0,12 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 100 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-
7-Amido-4-methylcumarin, pH 7,6, gegeben und mit einem breiten Kunststoffspatel
innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Während der
Abbindephase wurde der Alginatprüfkörper mit 2 µl Arg-Gingipain-haltiger Lösung
25 (Stammlösung: 0,5 mg/ml Arg-Gingipain in 200 mM Tris-
(hydroxymethyl)aminomethan pH 7,6) dotiert. An dieser Stelle konnte nach 5 min
eine intensiv blaue Fluoreszenzemission bei einer Anregungswellenlänge von
360 nm beobachtet werden.

30

Anwendungsbeispiel 3

Nachweis von Arg-Gingipain über eine Alginatabformmasse in Zahnfleischtaschen

Zu 20 g Alginat (Palgat Plus Quick, Fa. ESPE Dental AG) wurden 40 ml Lösung, enthaltend 0,24 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 0,26 g Glycylglycin, 200 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin gegeben und mit einem breitem
5 Kunststoffspatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Die Alginatmasse wurde in einen handelsüblichen Abformlöffel eingebracht und am Ober- oder Unterkiefer eines Parodontitis-Patienten für 5 min plziert. Intensiv blaue Fluoreszenzemissionen konnte bei einer Anregungswellenlänge von 360 nm an einzelnen Zahnfleischtaschenrändern beobachtet werden.

10

Anwendungsbeispiel 4

Nachweis von Milchsäure auf Alginatprüfkörpern

15 Zu 5 g Alginat wurden 10 ml Lösung, enthaltend 0,065 g Glycylglycin, 0,06 g Tris-(hydroxymethyl)aminomethan, 9 mg NAD, 0,23 mg Phenazinmethosulfat, 0,75 mg 3-(4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 463 Units Lactatdehydrogenase aus Schweineherz, gegeben und mit einem breitem Spatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Der Alginatprüfkörper
20 wurde mit 5 µl einer 10 mM Calactat Lösung in 100 mM Tris-(hydroxymethyl)aminomethan, pH 9,0, dotiert. Nach 4 min war an der Dotierungstelle die Entwicklung einer blauen Färbung zu beobachten.

25

Anwendungsbeispiel 5

Bestimmung der Milchsäurebildung über eine Alginatabformmasse auf Zähnen

Zu 20 g Alginat werden 40 ml Lösung, enthaltend 0,26 g Glycylglycin, 0,24 g Tris-(hydroxymethyl)aminomethan, 36 mg NAD, 0,9 mg Phenazinmethosulfat, 3 mg 3-
30 (4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 1850 Units Lactatdehydrogenase aus Schweineherz, gegeben und mit einem breitem Spatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Die Alginatmasse wird in

einen handelsüblichen Abformlöffel eingebracht und am Ober- oder Unterkiefer eines Patienten plziert. Der Patient sollte zuvor die Zähne geputzt und mit einer 1 %igen Saccharose-Lösung gespült haben. Nach 4 min wird der Abformlöffel entnommen. Stellen mit Milchsäurebildung sind an der entstehenden blauen

5 Färbung zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verformbares, härtpbares oder filmbildendes Trägermaterial, dadurch gekennzeichnet, dass es für die orts- und stoffspezifische intraorale
5 Diagnose diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthält, die ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.
2. Trägermaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe zum intraoralen ortsspezifischen
10 Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, enthält.
3. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch
15 gekennzeichnet, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe in mikroverkapselter Form vorliegen.
4. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens soviel diagnostische Zusatzstoffe
20 enthalten sind, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann.
5. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostischen Zusatzstoffe in einer Menge von
25 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% enthalten sind.
6. Trägermaterial zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:
30
 - (i) Abformmassen oder Filme auf Silikon-, Polyethersilikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis,

- (ii) Kunststoffe aus der Gruppe Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk,
(iii) Hydrogele auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, oder
5 (iv) dentale Gipszubereitungen.

7. Trägermaterial nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Abformmasse auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis ist.

10 8. Trägermaterial nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

(A) 30 bis 96,9999 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,

15 (B) 1 bis 10 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,

(C) 1 bis 50 Gew.-% organische Verdünnungsmittel,

(D) 1 bis 50 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker,

20 oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,

(E) 0,0001 bis 10 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.

9. Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke, dadurch gekennzeichnet, dass
25 diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei die Zusatzstoffe ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis
30 führen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal in Form des intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweises von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder in Form des intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweises von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, wahrgenommen werden kann.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe in mikroverkapselter Form vorliegen.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostischen Zusatzstoffe in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-%, eingesetzt werden.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt wird:
- (i) Abformmassen oder Filme auf Silikon-, Polyethersilikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis,
 - (ii) Kunststoffe aus der Gruppe Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk,
 - (iii) Hydrogele auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, oder
 - (iv) dentale Gipszubereitungen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Trägermaterial eine Abformmasse auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis ausgewählt wird.
- 5 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial umfasst:
- (A) 30 bis 96,9999 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,
- 10 (B) 1 bis 10 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,
- (C) 1 bis 50 Gew.-% organische Verdünnungsmittel,
- (D) 1 bis 50 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker,
- 15 oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,
- (E) 0,0001 bis 10 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.
- 20 16. Verfahren für die gleichzeitige multiple sowie orts- und stoffspezifische intraorale Befunderhebung, umfassend die Schritte: Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthält, und gegebenenfalls Auftragen weiterer diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, oder Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das keine
- 25 diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe enthält, und Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe.

ZusammenfassungTrägermaterialien und Abbildungsverfahren für intraorale Diagnosezwecke

Die Erfindung betrifft verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien,
5 welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe für die orts- und stoffspezifische
intraorale Diagnostik enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung von Abbildungen
für intraorale ort- und stoffspezifische Diagnosezwecke, bei welchen diagnostisch
nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende
Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in
10 einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal
wahrgenommen werden kann, wobei das diagnostische Ergebnis ohne
Kultivierungsschritt erhalten wird.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
22. Februar 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/12237 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 49/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/05418

(22) Internationales Anmeldedatum:
13. Juni 2000 (13.06.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 26 728.6 11. Juni 1999 (11.06.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): ESPE DENTAL AG [DE/DE]; Espe Platz, D-82229
Seefeld (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GASSER, Oswald
[DE/DE]; Höhenstrasse 10, D-82229 Seefeld (DE).
GUGGENBERGER, Rainer [DE/DE]; Kienbach-
strasse 2b, D-82211 Herrsching (DE). GANGNUS,
Bernd [DE/DE]; Moosweg 2b, D-82346 Andechs (DE).
HÄBERLEIN, Ingo [DE/DE]; Eichweide 3, D-82362
Weilheim (DE).

(74) Anwälte: ABITZ, Walter usw.; Abitz & Partner,
Poschingerstrasse 6, D-81628 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- Mit internationalem Recherchenbericht.
- Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUPPORT MATERIALS AND IMAGING METHOD FOR INTRAORAL DIAGNOSTIC PURPOSES

(54) Bezeichnung: TRÄGERMATERIALIEN UND ABBILDUNGSVERFAHREN FÜR INTRAORALE DIAGNOSEZWECKE

(57) Abstract: The invention relates to deformable, curable or film-forming support materials which contain diagnostically useful additives for locus-specific and substance-specific intraoral diagnostics. The invention also relates to methods for producing images for locus-specific and substance-specific intraoral diagnostics. According to the inventive methods, diagnostically useful additives are applied on deformable, curable or film-forming support materials that contain no diagnostically useful additives in such an amount that a diagnostic signal can be detected, thereby allowing to obtain the diagnostic result without performing a cultivation step.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe für die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnostik enthalten, sowie Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale ort- und stoffspezifische Diagnosezwecke, bei welchen diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei das diagnostische Ergebnis ohne Kultivierungsschritt erhalten wird.

WO 01/12237 A1

Trägermaterialien und Abbildungsverfahren für intraorale Diagnosezwecke

- Die Erfindung betrifft verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien für die intraorale Diagnostik, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe
- 5 enthalten. Ferner betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke sowie Verfahren für die multiple sowie orts- und stoffspezifische Befunderhebung unter Verwendung der diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthaltenden härtbaren oder filmbildenden Trägermaterialien. Derartige Zusatzstoffe ermöglichen dem
- 10 Fachmann die Herstellung von Abbildungen für den intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen.
- 15 Insbesondere betrifft die Erfindung dentale Abformmaterialien für die intraorale Diagnostik, welche diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthalten, sowie ein Verfahren zum Aufbringen diagnostisch nutzbarer Zusatzstoffe auf ausgehärtete Abformmassen, wobei die diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von
- 20 Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, geeignet sind.
- Ebenso betrifft die Erfindung verformbare oder härtbare oder filmbildende
- 25 Trägermaterialien, insbesondere dentale Abformmaterialien, die intraorale Stoffe ortspezifisch aufnehmen können, wobei diese aufgenommenen intraoralen Stoffe es dem Fachmann erlauben, durch Aufbringen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe auf die Trägermaterialien Testverfahren durchzuführen, die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis pathogener Substanzen und/oder
- 30 von Mikroorganismen oder die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, geeignet sind.

Der orts- und stoffspezifische Nachweis von Substanzen im Mundmilieu ist ein seit langem bearbeitetes Problem. Dem Fachmann sind Single-Site-Tests bekannt (z.B. EP-A-0 304 871), die alle darauf beruhen, dass von definierten
5 Punkten im Mundraum, beispielsweise Zahnfleischtaschen, Zahnoberflächen oder Zahnwurzelkanälen einzelne Proben genommen werden. Die anschließende Analyse dieser Proben erfolgt je nach Fragestellung mit den unterschiedlichsten Methoden, wobei vier generelle Ansätze zu unterscheiden sind:

- 10 1. Die mikrobiologische Befunderhebung erfolgt häufig nach mehrtägiger Bebrütung der Proben in geeigneten Kulturmedien, weil die ursprünglich vorhandene Zahl von Mikroorganismen für eine direkte Befunderhebung nicht ausreichend ist. Nach Vermehrung der Mikroorganismen werden die Colony-Forming-Units (CFU) gezählt und auf die in der Probe befindlichen Zahl von
15 Mikroorganismen geschlossen (Kneist, S.; Klein, C.; Rupf, S.; Eschrich, K. Quintessenz (1999) 50, 33-43). In diesen Testsystemen können sich die in der Probe befindlichen vitalen Mikroorganismen unter optimalen Bedingungen vermehren. Das Untersuchungsergebnis zeigt damit das maximal mögliche pathogene Potential des evaluierten Mikroorganismuses an, wenn sich der
20 durch definierte Kulturmedien selektiv angezogene Mikroorganismus im Mundraum ähnlich ungehindert vermehren könnte.

Bekanntlich liegen im Mundraum aber eben gerade nicht derartig optimale Wachstumsbedingungen vor, so dass das Testergebnis nur bedingt
25 aussagekräftig ist.

Darüber hinaus darf nicht übersehen werden, dass durch die Bebrütung der Proben eine Kultur pathogener Mikroorganismen angelegt wird, die mit den entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen zur Risikominimierung in der Praxis
30 behandelt werden müssen. Eine besondere Entsorgung ist erforderlich. Neben diesen Nachteilen sind die Bebrütungsverfahren zur mikrobiologischen Befunderhebung teuer und sehr zeitaufwendig.

2. Immunologische Methoden sind ein weiterer genereller Ansatz zur mikrobiologischen Befunderhebung in Single-Site-Tests. Hierbei werden monoklonale oder polyklonale Antikörper gegen Oberflächenstrukturen oder sezernierte Substanzen von Mikroorganismen eingesetzt. Darüber hinaus können mit entsprechenden Antikörpern beispielsweise auch Entzündungsvorgänge verfolgt werden. Beispielsweise sind hierfür WO-94/12877, US-5 665 559, WO-96/07103, WO-96/32647 zu nennen.
- Die immunologischen Methoden gemäß Absatz 2 sind im Vergleich zu den Bebrütungsverfahren gemäß Absatz 1 spezifischer, schneller und preisgünstiger, haben aber deutliche Schwächen in der Reproduzierbarkeit, die unter anderem durch die Probennahme bedingt werden. Beispielsweise befinden sich in einem Plaquebereich nicht nur vitale, sondern auch erhebliche Mengen abgestorbener Mikroorganismen. Je nach Probennahme kann das Verhältnis zwischen toten und vitalen Mikroorganismen unterschiedlich sein. Da die Antikörper nicht zwischen vitalen und toten Mikroorganismen unterscheiden können, ergibt sich eine unvorhersagbare Schwankungsbreite in der Ableitung des vorhandenen pathogenen Potentials der evaluierten Mikroorganismen (Aass, A.M.; Preus, H.R., Zambon, J.J., Gjermo, P. Scand J. Dent Res (1994) 102, 355 - 360).
3. Die Methode mit der höchsten Sensitivität beruht auf der Poly-Chain-Reaction-Technologie (PCR). Geringste Mengen Mikroorganismen können mit hoher Spezifität nachgewiesen werden. Allerdings ist die PCR-Technologie zeitaufwendig, komplex, kostenintensiv und in der Beherrschung nicht trivial (Rupf, S.; Kneist, S.; Merte, K.; Eschrich, K. Eur. J. Oral. Sci (1999) 107, 75 - 81).
4. Es wurden ferner einige Methoden beschrieben, die biochemische Marker nutzen, um Munderkrankungen zu diagnostizieren. Eine Übersicht bietet der Beitrag von J. Meyle, Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift (1999) 54, 73-77).

Die Aussagekraft der einzelnen biochemischen Marker muß differenziert unter Berücksichtigung der klinischen Studien bewertet werden und bleibt dem Fachmann vorbehalten. Hervorzuheben ist, dass die Bestimmung der biochemischen Marker mittels Single-Site-Methoden erfolgt. Beispielsweise wird auf die Patentschrift WO-98/21583 hingewiesen. Die hier benötigten Hilfswerkzeuge zeichnen sich dadurch aus, dass sie die zu untersuchenden Proben binden (WO-91/14000, EP-A-0 304 871, US-A-5 725 373). Für jede Probenstelle muß jeweils ein Hilfswerkzeug eingesetzt und individuell analysiert werden.

Prinzipiell haben alle aus dem Stand der Technik bekannten Single-Site-Methoden den entscheidenden Nachteil, dass eine näherungsweise vollständige Situationsbeschreibung im Mundraum nur mit einer hohen Zahl von Einzelproben gewonnen werden kann. Zur Probennahme werden häufig Papierspitzen verwendet, die in Zahnfleischtaschen oder Wurzelkanäle eingeführt werden (US-A-5 725 373, EP-A-0 304 871).

Es ist bekannt, dass die Parodontitisaktivität von Zahnfleischtasche zu Zahnfleischtasche in einem Patienten sehr unterschiedlich sein kann, obwohl sich die Parodontitiserreger ubiquitär in den Zahnfleischtaschen befinden. Für eine Befunderhebung müssen deshalb weit mehr als 25 Einzelproben genommen und untersucht werden, ohne sicherstellen zu können, dass nicht der eine oder andere Parodontitisherd unberücksichtigt bleibt.

Hieraus wird prinzipiell einsichtig, dass punktuelle Bestandsaufnahmen nur unbefriedigende Situationsbeschreibungen des Mundraumes zulassen. Der hohe Zeit- und Kostenaufwand der Single-Site-Techniken ist damit nur bedingt zu rechtfertigen. Single-Site-Techniken haben sich daher in der Diagnostik des Mundraumes nicht in der breiten Anwendung durchgesetzt.

Es besteht daher seit langem ein dringendes Bedürfnis, ein einfaches und kostengünstiges Verfahren zur gleichzeitigen multiplen sowie orts- und

stoffspezifischen intraoralen Befunderhebung im Mundraum zur Verfügung zu haben.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von Mitteln und Methoden zum intraoral orts- und stoffspezifischen sowie gleichzeitig multiplen Nachweis pathogener Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen.

Im Laufe der Beschreibung der Erfindung sind unter den nachzuweisenden pathogenen Substanzen und/oder Mikroorganismen oder Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozessen hinweisen, beispielsweise nachfolgend aufgeführte zu verstehen:

1. Stoffwechselprodukte von Bakterien, Viren oder Pilzen, beispielsweise Antigene, Lipide, Proteine, Peptide, Polysaccharide, DNA, RNA, Zucker, Aminosäuren, Carbonsäuren, beispielsweise Milchsäure und Propionsäure, sowie andere niedermolekulare, anionische, kationische oder neutrale Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.
2. Oberflächenstrukturen von Bakterien, Viren oder Pilzen, bestehend beispielsweise aus Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.
3. Humane bzw. tierische Substanzen, die als Antwort auf Infektionen durch Bakterien, Viren oder Pilze gebildet werden, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA,

RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

5

4. Humane bzw. tierische Substanzen, die auf Munderkrankungen hinweisen, die nicht *a priori* auf eine Infektion durch Bakterien, Viren oder Pilze beruhen (beispielsweise Krebserkrankungen), bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA,
10 RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

15 5. Substanzen, die sich in Strukturen befinden, die als die Folge von oder die Voraussetzung für die Entstehung von Munderkrankungen, beispielsweise Plaque oder Biofilm, bekannt sind, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen,
20 kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

25 6. Substanzen die auf laufende Heilungsprozesse hinweisen, die als die Folge von Munderkrankungen oder Verletzungen, beispielsweise Gewebe und/oder Knochenregeneration, bekannt sind, bestehend beispielsweise aus Antikörpern, Antigenen, Lipiden, Proteinen, Peptiden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zuckern, Aminosäuren oder anderen niedermolekularen, anionischen, kationischen oder neutralen Substanzen sowie deren Kombinationen, die sich
30 beispielsweise aus ionischen, polaren, unpolaren, hydrophoben, kovalenten oder adhäsiven Wechselwirkungen ergeben.

Die vorstehend aufgeführten Substanzen stehen exemplarisch für solche Substanzen, die alleine oder in Kombination für diagnostische Zwecke intraoraler Erkrankungen genutzt werden können und werden nachfolgend auch als Markerverbindungen bezeichnet.

5

Erfindungsgemäß wird die beschriebene Aufgabe gelöst durch verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, wobei diese Markerverbindungen binden bzw. aufnehmen, so dass die Diagnose am bzw. im Trägermaterial erfolgt. Die Erfindung betrifft verformbares, härtbares oder filmbildendes Trägermaterial, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es für die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnose diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthält, die ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen. Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe dienen insbesondere zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoralen ortsspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen. Die Zusatzstoffe können dabei in mikroverkapselter Form vorliegen. Die Trägermaterialien sollten mindestens soviel diagnostische Zusatzstoffe enthalten, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann.

20

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke, welche dadurch gekennzeichnet ist, dass diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei die Zusatzstoffe ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.

Die Erfindung betrifft auch Verfahren für die gleichzeitige multiple sowie orts- und stoffspezifische intraorale Befunderhebung, umfassend die Schritte: Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthält, und gegebenenfalls Auftragen

30

weiterer diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, oder Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das keine diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe enthält, und Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe.

5

Die erfindungsgemäß verwendbaren diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe sind zum Teil kommerziell erhältlich und können gegebenenfalls physikalisch, chemisch, biochemisch oder gentechnologisch verändert werden, wobei dies insbesondere für Enzyme und deren Substrate, für Antikörper und deren
10 Antigene und für Oligonukleotide und Polynukleotide gilt.

Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe erlauben dem Fachmann die Durchführung diagnostischer Testverfahren, die zum intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweis pathogener Substanzen und/oder von
15 Mikroorganismen oder die zum intraoral orts- und stoffspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, geeignet sind.

Zu den diagnostizierbaren Munderkrankungen gehören auch Karies, Early Onset
20 Parodontitis, präpubertale Parodontitis, juvenile Parodontitis, schnell verlaufende progressive Parodontitis (RPP), adulte Parodontitis, refraktäre Parodontitis, Gingivitis, Halitosis, Infektionen mit *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae*, *Candida dubliniensis*, Krebs.

25 In Zahnfleischtaschen können sich Bakterien befinden, die den in Cystein oder Methionin befindlichen Schwefel in Form von flüchtigen Schwefelverbindungen wie Mercaptane oder Schwefelwasserstoff freisetzen. Daneben sind dissimilatorische sulfatreduzierende Bakterien bekannt, deren Schwefelwasserstoffbildung mit der Sulfatreduktion korreliert ist. Durch die
30 Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich die Bildungsraten von Schwefelwasserstoff und Mercaptanen, bevorzugt Methylmercaptan in

- Zahnfleischtaschen messen. Darüber hinaus können die bakteriellen Enzymaktivitäten, bevorzugt Methionin- γ -lyase, besonders bevorzugt Cysteindesulphydrase, die die Bildung der flüchtigen Schwefelverbindungen katalysieren, als Maß für die Halitosisaktivität von Zahnfleischtaschen gemessen werden. Darüber hinaus kann die Gegenwart der für die Freisetzung verantwortlichen Bakterien, bevorzugt Fusobakterien, Porphyromonas, Veillonella, Clostridium und Treponema, mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern bestimmt werden.
- 10 Die verschiedenen Formen der Parodontitis sind kausal mit der Infektion durch Actinobacillus actinomycetemcomitans, Bacterioides forsythus, Campylobacter rectus, Capnocytophage ochracea, Capnocytophage gingivalis, Eikenella corrodens, Fusobacterium nucleatum, Porphyromonas asaccharolyticus, Porphyromonas gingivalis, Prevotella dentalis, Prevotella intermedia, Prevotella
- 15 nigrescens, Treponema denticola verbunden. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich Gegenwart und Menge der Bakterien in der Sulkusflüssigkeit bestimmen. Hierfür eignen sich spezifische polyklonale Antikörper und deren Subklassen oder monoklonale Antikörper, die gegen
- 20 Oberflächenantigene dieser Bakterien, beispielsweise Fimbriae, extrazelluläre Polysaccharide, Adhesine gerichtet sind.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können in der Sulkusflüssigkeit

25 Enzymaktivitäten gemessen werden, die einen Hinweis auf die Gegenwart und metabolische Aktivität eines Bakteriums oder einer Gruppe der genannten Bakterien ergeben. Die Trypsin-ähnliche Protease-Aktivität, bevorzugt die Dipeptidylpeptidase-Aktivität, besonders bevorzugt Arg-Gingipain-Aktivität und Lys-Gingipain-Aktivität, wird diagnostisch genutzt. Zur Bestimmung der Arg-

30 Gingipain-Aktivität können synthetische Peptide eingesetzt werden, die mindestens ein Arg-Rest (in P1-Position) neben der detektierbaren Abgangsgruppe enthalten. Zur Bestimmung der Lys-Gingipain-Aktivität können

synthetische Peptide eingesetzt werden, die mindestens ein Lys-Rest (in P1-Position) neben der detektierbaren Abgangsgruppe enthalten. Neben p-Nitroanilin-Derivaten, beispielsweise N α -Benzoyl-DL-arginin-p-nitroanilid, 2-Naphtylamin-Peptidderviaten, beispielsweise N α -Benzoyl-DL-arginin- β -naphtylamid können 6-Aminoquinolin-Peptidderivate, Rhodamin-Peptidderivate sowie Cumarin-Peptidderivat, beispielsweise 7-Amido-4-methylcumarin, wie N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin und 7-Amino-4-chloromethylcumarin, wie N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-chloromethylcumarin als detektierbare Abgangsgruppen eingesetzt werden.

10

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens lassen sich mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern die bakteriellen Substanzen diagnostizieren, die zur Induktion von Zytokinen führen.

15 Bevorzugt werden Antikörper gegen Lipopolysaccharide, Lipoarabinomannan, Peptidoglycane, Teichonsäurederivate, extrazelluläre Polysaccharide und Lipid A.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die durch
20 Parodontitiserreger induzierte Zytokinbildung mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern diagnostiziert werden. Antikörper gegen die Interleukine IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, Tumornecrosisfaktor TNF α , Interferone α, β, γ , Colony-forming Faktoren M-CSF, Wachstumsfaktoren EGF, TGF α und Chemokine MCP können eingesetzt
25 werden.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Zerstörung parodontalen Gewebes über die Enzymaktivitäten von alkalischer Phosphatase, Arylsulfatase, Aspartataminotransferase, β -Glucuronidase, Cathepsine (G,B,D),
30 Elastase, Hyaluronidase, Lactatdehydrogenase, Lysozym, Matrixmetalloproteinasen (Kollagenasen, Gelatinasen), Tissue Inhibitors

Metalloproteinases (TIMP), Stromelysin, Lactoferrin, Tryptase und Myeloperoxidase diagnostiziert werden.

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern die molekularen Marker für Gingivitis diagnostiziert werden. Zu diesen gehören Zytokine, beispielsweise Interleukine IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF α und Arachidonsäurederviate, beispielsweise Prostaglandin E₂.

10

Karies ist kausal mit der Infektion durch *Streptococcus salivarius salivarius*, *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus thermophilus*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus rattus*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus cricetus*, *Streptococcus downei*, *Streptococcus macacae*, *Streptococcus ferus*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus parasanguis*, *Streptococcus crista*, *Streptococcus mitior*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus alimentarius*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus buchneri*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei* ss *paracasei*, *Lactobacillus paracasei* ss *ramnosus*, *Lactobacillus paracasei* ss *tolerans*, *Lactobacillus delbrueckii*, *Lactobacillus delbrueckii* ss *lactis*, , *Lactobacillus delbrueckii* ss *delbrueckii*, , *Lactobacillus delbrueckii* ss *bulgaricus*, *Lactobacillus endocarditis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus pseudopiantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus salivarius*, *Actinomyces israelii*, *Actinomyces odontolyticus*, *Actinomyces actinomycetemcomitans*, *Eikenella*, *Branhamella catarrhalis*, *Veillonella alcalescens*, *Veillonella parvula*, *Actinomyces naeslundii*, *Rothia dentocariosa*, verbunden. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können mit polyklonalen Antikörpern und deren Subklassen oder monoklonalen Antikörpern, die gegen die verschiedenen Oberflächenantigene dieser Bakterien, beispielsweise Proteine,

30

Lipopolysaccharide, Glycoproteine, Fimbriae, extrazelluläre Pollysaccharide, Adhesine, Lipoteichonsäurederivate, Glucan-Bindungsproteine, Collagen-Bindungsproteine gerichtet sind, Gegenwart und Menge der kariogenen Bakterien diagnostiziert werden.

5

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können extrazelluläre Enzymaktivitäten kariogener Bakterien diagnostiziert werden, beispielsweise Proteasen, bevorzugt Glucosyltransferasen, Glucanase, Fructosyltransferase, Fructanase.

10

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens können Stoffwechselprodukte kariogener Bakterien diagnostiziert werden, beispielsweise Buttersäure, Ameisensäure, bevorzugt Essigsäure, Propionsäure, besonders bevorzugt Milchsäure. Die mit der Säurefreisetzung einhergehende Versauerung des umgebenden Milieus kann darüber hinaus mit pH-Indikatoren, beispielsweise mit Bromphenolblau, Kongorot, Bromkresolblau, bevorzugt Rhodolderivate, besonders bevorzugt Oregon Green-Derivate, nachgewiesen werden. Als Folge der Versauerung des pHs im umgebenden Milieu, wie Plaque, werden aus der Zahnhartsubstanz Calciumionen herausgelöst. Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann dieser Prozess mit Calciumindikatoren, beispielsweise Calcium Crimson, bevorzugt Calcium Green, Calcium Orange, besonders bevorzugt Calcium Oregon Green 488 BAPTA, diagnostiziert werden.

15

20

25

30

Durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens kann die Zunahme oder die Abnahme der oben genannten Markerverbindungen als Maß für den Heilungsprozess herangezogen werden.

Die Liste der Markerverbindungen ist beispielhaft und nicht limitierend für die Erfindung.

Überraschend ist, dass trotz der ablaufenden dynamischen Prozesse in der Mundhöhle, die einem ständigen Flüssigkeitsaustausch durch die Sekrete der Speicheldrüsen und der Sulkusflüssigkeit unterliegt, ausreichend hohe Konzentrationen von Marker-Verbindungen auf den Oberflächen der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder in den Trägermaterialien erhalten werden, die es gestatten, eine sichere Diagnose auch im Rahmen von Routinebehandlungen zu realisieren.

Vorteilhaft ist es, dass durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder durch den Einsatz des erfindungsgemäßen Verfahrens eine nahezu komplette Situationsbeschreibung des Mundraumes, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes möglich ist. Hierbei ist besonders die Verwendung von additionsvernetzenden Silikonabformmaterialien von Interesse, da die Abdrücke praktisch unbegrenzt haltbar sind. Gegebenenfalls können zur Archivierung des momentanen Krankheitsbildes die Abdrücke auch mittels Photographie, digitalen Kameras, UV-VIS bzw. Fluoreszenz-Scanner erfasst und mittels Bilddokumentationssoftware ausgewertet werden.

Vorteilhaft ist es außerdem, dass durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien und die Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens eine nahezu komplette Situationsbeschreibung der einzelnen Zähne, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes möglich ist. Neben okklusalen Kauflächen und vestibulären, lingualen, koronalen, apikalen, zervikalen, gingivalen, inzistalen Bereichen eines Zahnes werden durch die Zeichnungsschärfen der Trägermaterialien auch die interproximalen Bereiche zwischen den Zähnen erfaßt.

Vorteilhaft ist es auch, dass durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder des erfindungsgemäßen Verfahrens gegebenenfalls Flüssigkeit aus den Zahnfleischtaschen gesammelt und der orts- und substanzspezifischen Diagnose zugeführt werden kann. Eine nahezu komplette
5 Situationsbeschreibung der einzelnen parodontalen Taschen, unter Verzicht einer großen Anzahl von Einzelproben, sowie eine Archivierung des momentanen Krankheitsbildes ist damit möglich.

Vorteilhaft ist überdies, dass die orts- und stoffspezifische intraorale Diagnose
10 derart erfolgt, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffen den Patienten nicht belasten, weil die Abgabe der diagnostisch nutzbaren Zusätze vermieden wird. Die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe sind damit keine Modifikationssubstanzen, die die intraoral ablaufender Prozesse modifizieren. Eine wiederholte Anwendung der orts- und stoffspezifischen intraoralen Diagnose
15 zum Verfolgen des Behandlungsverlaufes wird damit ermöglicht.

Vorteilhaft ist es ferner, dass durch die Anwendung der erfindungsgemäßen Trägermaterialien oder des erfindungsgemäßen Verfahrens das zeitaufwendige Kultivieren oder Inkubieren pathogener Mikroorganismen entfällt und somit auch
20 das mit der Vermehrung pathogener Keime verbundene Risiko minimiert wird. Ein besonders großer Vorteil der erfindungsgemäßen Methode besteht gerade darin, dass die Nachweise auch dann gelingen, wenn die Konzentrationen der nachzuweisenden Substanzen im Abbildungsmaterial sehr gering sind.

Vorteilhaft ist zusätzlich, dass das Diagnoseergebnis vom Abdruck
25 gegebenenfalls auf ein Positivabdruck übertragbar ist. Dies ist beispielsweise mit Gips, Hydrogelen, Modellsilikonem oder ähnlichen Massen möglich. Die Zuordnung der Diagnosesignale im Abdruck zu den einzelnen Zähnen wird damit erleichtert.

30

Mit den erfindungsgemäßen Trägermaterialien gelingt auch der direkte orts- und stoffspezifische Nachweis von Mikroorganismen auf den Zähnen, ohne die auf

den Trägermaterial haftenden Mikroorganismen kultivieren oder inkubieren zu müssen. Somit entfällt beispielsweise auch der Zusatz von Nährstoffen zum Trägermaterial, wie dies in der US-A-4 976 951 beschrieben ist.

- 5 Ebenso vorteilhaft ist die Einfachheit der beschriebenen Verfahren, die bei vielen Erkrankungen eine problemlose Früherkennung bzw. Frühdiagnose mit geringem Aufwand und ohne wesentliche Mehrkosten für den Behandler und den Patienten gestattet.
- 10 Als Trägermaterial kommen beispielsweise dentale Abformmassen oder Filme, jeweils auf Silikon-, Polyether-Silikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis in Frage. Für manche Anwendungsbereiche, wie der Kariesdiagnose werden Alginate, bevorzugt ohne Zusatz von Phosphaten oder Pyrophosphaten verwendet. Ebenso geeignet als Trägermaterial sind alle anderen bekannten
- 15 Kunststoffe, beispielsweise Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk. Darüber hinaus sind Hydrogele, beispielsweise auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, als Trägermaterial geeignet. Gleichfalls geeignet für die Durchführung der erfindungsgemäßen Verfahren sind dentale
- 20 Gipszubereitungen, nicht auszuhärtende plastische Massen, wie Knetmassen oder Festkörperdispersionen in Flüssigkeiten, beispielsweise Pasten und ähnliche Massen aus Silikon, Wachsen, Gelatine, Stärke, Fette und den oben genannten Trägermaterialien.
- 25 Die Basis vieler Abdruckmassen bilden additionsvernetzende oder kondensationsvernetzende Silikone, Polyether-Silikone oder Polyether. Diese Materialien sind im Stand der Technik ausführlich beschrieben worden, so dass es sich erübrigt, hier näher darauf einzugehen. Additions- oder kondensationsvernetzende Silikone sind beispielsweise in der US-A-3 897 376, in
- 30 der EP-B-0 231 420 sowie in der dort auf Seite 3 erwähnten US-A-4 035 453, weiterhin in der EP-A-0 480 238 (siehe insbesondere Seite 2, Zeilen 3 - 26) und in der EP-B-0 268 347 beschrieben. Die Offenbarung dieser Schriften soll hier

durch Inbezugnahme mitumfasst sein. Polyether-Silikone sind unter anderem beispielsweise in der DE-A-37 41 575 sowie in der DE-A-38 38 587 beschrieben, deren Offenbarung hier ebenfalls mitumfasst sein soll. Polyether sind beispielsweise in der DE-B-17 45 810, DE-A-43 06 997, DE-A-40 93 555, DE-C-
5 25 15 593, DE-A-197 19 438 und US-A-34 53 242 beschrieben, deren Offenbarung hier gleichfalls mitumfasst sein soll. Bevorzugt werden Abformmassen auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis.

Insbesondere sind Trägermaterialien auf Polyetherbasis geeignet. Hierbei
10 umfassen die Massen beispielsweise folgende Bestandteile:

- (A) 30 bis 96,9999, bevorzugt 40 bis 88,99, besonders bevorzugt 45 bis 80,49 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im
15 Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,
- (B) 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 5, besonders bevorzugt 1,5 bis 3 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,
- (C) 1 bis 50, bevorzugt 5 bis 45, besonders bevorzugt 8 bis 43 Gew.-%
20 organische Verdünnungsmittel,
- (D) 1 bis 50, bevorzugt 5 bis 40, besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker, oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,
- 25 (E) 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.

Bestandteil (A) umfasst N-Alkylaziridinopolyether, wobei die Polyether-Grundkörper Homopolymere aus Ethylenoxid, Propylenoxid oder
30 Tetrahydrofuran, statistische Co- und Terpolymere der genannten Monomeren und bzw. oder Blockcopolymere aus Ethylenoxid und Propylenoxid sein können.

Für die Verwendung in zweikomponentigen Abformmassen sind solche Startersubstanzen gemäß Bestandteil (B) geeignet, die eine Aushärtung der gemischten Zubereitung in einem Zeitraum von 1 bis 20 Minuten zu einem elastischen Festkörper ermöglichen, wobei dieser Festkörper die Anforderungen an eine elastische Abformmasse gemäß DIN / EN 2482 erfüllt und eine Shore A-Härte (DIN 53505) von mindestens 20 nach 24 Stunden Lagerzeit besitzt.

Als Starter der Katalysatorkomponente können viele der bekannten Starter eingesetzt werden. Zweckmäßigerweise verwendet man solche Starter bzw. Startersysteme, die eine einfache Einstellung des Aushärtungsverlaufs zulassen, keine Nebenwirkungen erzeugen und die reproduzierbare Erreichung der erforderlichen Niveaus der mechanischen Eigenschaften ermöglichen.

In der DE-C-914 325 wird die Verwendung von Oxonium-, Ammonium- und Sulfoniumsalzen als Startersubstanzen vorgeschlagen.

Eine zusammenfassende Darstellung der für die Aushärtung von N-Alkylaziridinoverbindungen verwendeten Startersubstanzen ist in O. C. DERMER, G. E. HAM, „Ethylenimine and other Aziridines“ Academic Press (1969) enthalten.

Als prinzipiell geeignete Polymerisationsauslöser haben sich demnach eine große Anzahl von Verbindungsklassen und Verbindungen erwiesen. In der praktischen Anwendung der kationischen Polymerisation von Aziridinopolyethern ist es aber sehr schwierig, den gewünschten Abbindeverlauf mit ausreichend langer Verarbeitungszeit und schneller Endaushärtung einzustellen. Dieses Ziel kann durch die Verwendung von speziellen Trisalkylsulfoniumsalzen erreicht werden, wie sie beispielsweise in der EP-A-0 110 429 beschrieben sind.

Unter Verwendung von speziellen Trisalkylsulfoniumsalzen sind die Kriterien der Härtinggeschwindigkeit und der Eigenschaften des elastischen Festkörpers prinzipiell erreichbar.

In der Patentanmeldung DE-A-100 18 918 werden Starter beschrieben, die der Katalysatorkomponente einen lediglich geringen Säuregrad verleihen und die eine gut einstellbare, relativ lange Verarbeitungszeit nach erfolgter Mischung von Basiskomponente und Katalysatorkomponente ermöglichen.

5

Startersysteme dieses Typs sind geeignet, die Basispasten in der notwendigen Geschwindigkeit auszuhärten. Durch ihre Verwendung sind die gewünschten Eigenschaften des elastischen Festkörpers erreichbar.

- 10 Die Patentanmeldung DE-A-199 42 459 beschreibt Elastomermassen mit verbesserter Katalysatorkomponente, die sich durch eine erhöhte Dehnbarkeit auszeichnen. Gemäß dieser Erfindung werden Borsäurekomplexe als Starter eingesetzt. Diese Starter haben sich für die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether besonders bewährt.

15

- Als organisches Verdünnungsmittel, entsprechend Bestandteil (C), werden Polyetherpolyole, wie Polypropylenglykole oder Mischpolyetherole mit Tetrahydrofuran- und/oder Ethylenoxid- und/oder Propylenoxid-Einheiten, Polyesterpolyole, wie Polycaprolactondiole und Polycaprolactontriole, 20 Polycarbonatdiole, aliphatische Ester, Öle, Fette, Wachse, aliphatische Kohlenwasserstoffe, araliphatische Kohlenwasserstoffe sowie ein- oder mehrfunktionelle Ester von mehrwertigen Säuren, wie Phthalsäure oder Zitronensäure oder Ester oder Amide von Alkylsulfonsäuren und Arylsulfonsäuren, verwendet.

25

- Die Modifikatoren gemäß Bestandteil (D) sind meist feinteilige Füllstoffe, wie Alumosilikate, Fällungskieselsäuren, Quarzmehl, Wollastonit, Glimmermehl und Diatomeenerde, sowie Farbstoffe und Pigmente, deren Zusatz eine bessere Beurteilung der Mischgüte ermöglicht und die Verwechslungsgefahr vermindert, 30 Thixotropiemittel, wie feindisperse Kieselsäuren und andere das Fließverhalten beeinflussende Zusätze, wie polymere Eindicker, weiterhin oberflächenaktive

Substanzen zur Einstellung des Anfließverhaltens sowie Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe.

Ein weiteres mögliches Trägermaterial kann auch eine polymerisierbare
5 Flüssigkeit oder eine Lösung einer polymeren Substanz sein, die auf die zu
untersuchenden Stellen aufgesprüht oder aufgetragen, beispielsweise
aufgepinselt wird. Typischerweise handelt es sich hierbei um Lacke auf
Nitrocellulosebasis mit einem flüchtigen Lösungsmittel sowie gegebenenfalls
10 weiteren Hilfsstoffen, die zu einer festen Schicht aushärten, die nach Aufnahme
der Markerverbindung vom Substrat abgezogen werden kann. Verwendbar sind
allgemein alle Polymeren, die in geeigneten leicht flüchtigen Lösungsmitteln
aufgenommen werden können. Bekannt ist beispielsweise auch die Verwendung
von Polyurethanen in Aceton. Geeignete filmbildende Systeme sind aus der
Farben- und Lackchemie hinreichend bekannt.

15 Das erfindungsgemäße Trägermaterial kann zunächst die zu untersuchende
Markerverbindung intraoral ortsspezifisch aufnehmen. Die Markerverbindung wird
in einer anschließenden Prozedur auf bzw. im Trägermaterial orts- und
stoffspezifisch nachgewiesen, quantifiziert bzw. diagnostisch evaluiert, wobei die
20 Markerverbindung auch erst als Folge einer katalytischen, chemischen,
biochemischen Reaktion gebildet werden kann. Die zu analysierende
Markerverbindung kann beispielsweise über ionische, polare, unpolare oder
hydrophobe Wechselwirkungen auf bzw. im Trägermaterial örtlich fixiert werden.
Die Ausbildung von Mikrostrukturen und/oder Mikroräumen in den
25 Trägermaterialien beispielsweise in Form von Schäumen kann die Aufnahme und
Fixierung der zu untersuchenden Markerverbindungen unterstützen.

Das Trägermaterial enthält in einer bevorzugten Ausführungsform mindestens
eine Komponente oder aber zur Vereinfachung der diagnostischen Prozedur alle
30 benötigten Komponenten des diagnostischen Testsystems. Diese diagnostischen
Zusätze können beispielsweise über ionische, polare, unpolare oder hydrophobe
Wechselwirkungen auf bzw. im Trägermaterial örtlich fixiert werden. Eine örtliche

Fixierung von diagnostischen Zusätzen ist auch dadurch möglich, dass die diagnostischen Zusätze zuerst an hochmolekulare Träger fixiert und anschließend in die Trägermasse eingeknetet werden. Hierdurch wird die Diffusionsbewegung der diagnostischen Zusätze im Trägermaterial kontrolliert.

- 5 Die Ausbildung von Mikrostrukturen und/oder Mikroräumen in den Trägermaterialien beispielsweise in Form von Schäumen kann die Aufnahme und Fixierung der Komponenten unterstützen. Die Komponenten können in den erfindungsgemäßen Trägermaterialien frei verfügbar oder in einer anderen Phase vorliegen.

10

Die erfindungsgemäßen Trägermaterialien enthalten 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% diagnostische Zusätze, jedoch mindestens soviel Zusätze, dass die gewünschte Wirkung wahrgenommen werden kann. Bei der Anwendung des erfindungsgemäßen Verfahrens müssen diagnostische Zusätze

15 in einer solchen Menge auf Trägermaterialien aufgebracht werden, dass die gewünschte Wirkung wahrgenommen werden kann.

Erwünschte Wirkungen können alle wahrnehmbaren Signale sein. Hierunter mit eingeschlossen sind beispielsweise Farbsignale, beispielsweise fluoreszierende,

20 UV-, VIS-, phosphoreszierende oder lumineszierende Signale, die gegebenenfalls mit speziellen Geräten detektiert werden müssen. Ebenso können Signale durch Anwendung der erfindungsgemäßen Verfahren erzeugt werden, die durch Thermographie, Spektroskopie, Chromatographie oder auch durch Analyse der Topographieänderung der Trägermaterialien wahrgenommen werden können.

25

Diagnostische Zusätze sind beispielsweise, ohne dass die folgende Aufzählung limitierend für die vorliegende Erfindung zu verstehen wäre:

- Farbstoffindikatoren, beispielsweise pH-Indikatoren, wie Bromphenolblau,
- 30 Kongorot, Bromkresolgrün, Oregon Green-Derivate, Rhodol-Derivate, Redox-Indikatoren, wie Methylenblau, 5-Cyano-2,3-ditolyltetrazoliumchlorid (CTC), 2-(4-Iodophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-phenyl-2H-tetrazoliumchlorid (INT), 8-

- Dimethylamino-2,3-benzophenoxazin (Meldola's Blau), 1-Methoxyphenazinmethosulphat (MPMS), 5-(3-Carboxymethoxyphenyl)-2-(4,5-dimethylthiazolyl)-3-(4-sulphophenyl)tetrazolium (MTS), 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 3,3'-(3,3'-Dimethoxy-4,4'-biphenylene)-bis[2-(4-nitrophenyl-5-phenyl)]-2H-tetrazoliumchlorid (NBT), Nitrotetrazoliumviolett (NTV), Phenazinmethosulphat (PMS), Natrium-3'-[1-[(phenylamino) carbonyl]-3,4-tetrazolium]bis(4-methoxy-6-nitro)benzolsulfonsäure (XTT), Phenazinethosulfat (PES), WST-1)
- Fluoreszenzindikatoren, beispielsweise Oregon Green 488 BAPTA, Calcium Green, Calcium Orange, Calcium Crimson,
 - Chemolumineszenz-Indikatoren,
 - Vitalitätsindikatoren, beispielsweise 5-Bromo-2' deoxyuridine,
 - Andere Farbstoffindikatoren, beispielsweise p-Nitroaniline-Derivate, 2-Naphthylamin-Derivate, 7-Amino-4-methylcoumarin-Derivate, 7-Amino-4-chloromethylcoumarin-Derivate, 6-Aminoquinolin-Derivate, Rhodamin-Derivate, 5,5'-Dithiobis-(2-nitrobenzoesäure), Monobrombiman-Derivate, Tetramethylrhodamin-Derivate, Eosin-Derivate, Erythrosin-Derivate, Texas Red-Derivate, Coumarin-Derivate, Pyridyloxazol-Derivate, Benzofurazan-Derivate, Naphtalin-Derivate, Didansyl-Cysteine, Dansyl-Derivate, Aziridin-Derivate, Pyren-Derivate, Coomassie Blau)

Darüber hinaus können die Indikatorsubstanzen beispielsweise kovalent an Enzymen, Proteinen, Glycoproteinen, Lipopolysacchariden, Polysacchariden, polyklonalen und monoklonalen Antikörpern, DNA, RNA Zellorganellen oder Mikroorganismen gebunden sein.

Unter diagnostischen Zusätzen werden auch Antikörper, die gegen Markerverbindungen gerichtet sind, sowie polyklonale Antikörper und deren Subklassen, sowie monoklonale Antikörper verstanden. Darüber hinaus können die Antikörper beispielsweise kovalent an Enzymen, Proteinen, Glycoproteinen, Lipopolysacchariden, Polysacchariden, DNA, RNA, Zellorganellen, Mikroorganismen oder anderen Trägermaterialien gebunden sein.

Diagnostische Zusätze können Enzyme folgender Klassen sein, wobei die folgende Aufzählung beispielsweise und nicht limitierend für die Erfindung ist:

- 5 ◦ Oxidoreductasen und deren Unterklassen, beispielsweise Dehydrogenasen, wie Lactatdehydrogenase, Oxidasen, Peroxidasen, Reductasen, Monooxygenasen, Dioxygenasen;
- Transferasen und deren Unterklassen, beispielsweise C₁-Transferasen, Glycosyl-Transferasen, wie Glusoyltransferasen, Fructosyltransferasen,
- 10 Aminotransferasen, Phospho-Transferasen;
- Hydrolasen und deren Unterklassen, beispielsweise Esterasen, Glycosidasen, wie Glucanase, Fructanase, Peptidasen, beispielsweise Dipeptidylpeptidasen Arg-Gingipain, Lys-Gingipain, Collagenasen, Gelatinasen, Cathepsine, Elastase, Amidasen,
- 15 ◦ Lyasen und deren Unterklassen, beispielsweise C-C-Lyasen, C-O-Lyasen, C-N-Lyasen, C-S-Lyasen;
- Isomerasen und deren Unterklassen, beispielsweise Epimerasen, cis-trans-Isomerasen, intramolekulare Transferasen;
- Ligasen und deren Unterklassen, beispielsweise C-C-Ligasen, C-O-Ligasen,
- 20 C-N-Ligasen, C-S-Ligasen.

Man kennt heute über 2000 verschiedene Enzyme. Zu ihrer Klassifizierung wurde ein System entwickelt, das Wirkungs- und Substratspezifität berücksichtigt. Daraus ergibt sich, dass zu jedem Enzym spezifische Substrate und/oder

25 Coenzyme (NAD(P), NAD(P)H, FAD, FMN, Liponamid, Ubichinon, Häm, ATP, ADP, AMP, GTP, GDP, GMP, UTP, UDP, UMP, CTP, CDP, CMP, Coenzym A, Thiamindiphosphat, Pyridoxalphosphat, Biotin, Tetrahydrofolat gehören. Diese spezifischen Substrate und/oder Coenzyme müssen als diagnostischer Zusatz vorhanden sein, wenn beispielsweise ein oder mehrere Enzyme als

30 Markersubstanz dienen. Umgekehrt gilt natürlich, dass spezifische Enzyme als diagnostische Zusätze verwendet werden können, wenn spezifische Substrate beispielsweise Zuckerphosphate, Milchsäure/Lactat, Pyruvat, Essigsäure/Acetat,

Propionsäure/Propionat, Ameisensäure/Formiat, Peptide, synthetische Peptide als Markersubstanzen dienen.

Darüber hinaus können die Enzyme kovalent an Trägermaterial gebunden sein.

5

Diagnostische Zusätze können auch solche Substanzen sein, die begleitend vorliegen müssen, um die Markersubstanzen diagnostizieren zu können. Solche Substanzen umfassen:

- 10 ◦ Puffersubstanzen, beispielsweise Natriumphosphat,
Natriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat, Kaliumphosphat,
Kaliumhydrogenphosphat, Kaliumdihydrogenphosphat, Natriumpyrophosphat,
Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat,
Kaliumhydrogencarbonat, Natriumtetraborat, Essigsäure/Acetat,
- 15 Citronensäure/Citrat, Diethylbarbitursäure, Tris(hydroxymethyl)aminomethan
(TRIS), Glycin, Glycylglycin, N-(2-Acetamido)-2-aminoethansulfonsäure
(ACES), N-(2-Acetamido)iminodiacetat (ADA), N,N-Bis(2-hydroxyethyl)-2-
aminoethansulfonsäure (BES), N,N-Bis(2-hydroxyethyl)glycin (BICINE), 2,2-
Bis-(hydroxyethyl)-iminotris(hydroxymethyl)methan (BIS-TRIS), 2-
- 20 (Cyclohexylamino)ethansulfonsäure (CHES), 2-[4-(2-Hydroxyethyl-1-
piperazin)]ethansulfonsäure (HEPES), 3-[4-(2-Hydroxyethyl-1-
piperaziny)]propansulfonsäure (HEPPS), 2-Morpholinoethansulfonsäure
(MES), 3-Morpholinopropansulfonsäure (MOPS), Piperazin-1,4-bis(2-
ethansulfonsäure) (PIPES), N-[Tris(hydroxymethyl)-methyl]-2-
- 25 aminoethansulfonsäure (TES), N-[Tris(hydroxymethyl)-methyl]-glycin
(TRICINE);
- Säuren, beispielsweise Schwefelsäure, schweflige Säure, Phosphorsäure,
Salzsäure, Essigsäure, Salpetersäure;
- Basen, beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid,
- 30 Ammoniak, Calciumhydroxid, Magnesiumoxid;

- Lösungsmittel, beispielsweise Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Propanol, Glycerin, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, Aceton, Butanon, Cyclohexan, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform, Alkane, Essigsäureethylester;
- Salze, beispielsweise Magnesiumchlorid, Magnesiumsulfat, Magnesiumnitrat,
5 Calciumchlorid, Calciumsulfat, Calciumnitrat, Eisen(III)chlorid, Eisen(II)chlorid, Zinkchlorid, Zinksulfat, Nickelchlorid, Manganchlorid, Ammoniumsulfat, Natriumsulfat, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Natriumphosphate, Kaliumphosphate;
- andere Substanzen, beispielsweise Glutathion, Rinderserumalbumin,
10 Saccharose, Glucose, Fructose, Trehalose, Polyethylenglycol, Polyvinylpyrrolidon, Wasserstoffperoxid.

In einer speziellen Ausführungsform der Erfindung können die diagnostischen Zusätze in mikroverkapselter Form vorliegen. In einer Mikrokapsel kann eine
15 Vielzahl von Molekülen diagnostischer Zusatzstoffe eingeschlossen sein. Von besonderem Vorteil ist bei der Verwendung von mikroverkapselten diagnostischen Substanzen der auftretende Potenzierungseffekt.

Ganz allgemein können bei der Verwendung mehrkomponentiger
20 Diagnosesysteme gemäß der Erfindung, also von Systemen, bei denen die notwendigen Bestandteile zum Nachweis in mehreren Komponenten gelagert werden, die einzelnen Komponenten getrennt voneinander, jedoch jeweils eingeschlossen in Mikrokapseln, oder auch teilweise mikroverkapselt und teilweise frei vorliegen. Selbstverständlich ist es auch möglich, bei mehr als
25 zweikomponentigen Diagnosesystemen, mindestens zwei Komponenten jeweils mikroverkapselt und mindestens eine andere Komponente frei im Trägermaterial vorrätig zu halten. Essentiell ist jeweils nur, dass eine Reaktion der diagnostischen Zusätze zum gewünschten Endprodukt durch das getrennte Vorhalten der einzelnen Komponenten solange unterbunden wird, bis ein
30 Reaktionspartner durch eine Zerstörung der Mikrokapselwand freigesetzt wird.

Da Abformmaterialien üblicherweise zweikomponentig angeboten werden, kann es vorteilhaft sein, verschiedene Komponenten der Wirkstoffe in verschiedenen Komponenten der Abformmassen, namentlich der Basis- und der Katalysatorpaste, mikroverkapselt oder frei vorzuhalten.

5

Bei der Auswahl von geeigneten Trägermaterialien ist allgemein darauf zu achten, dass diese mit den diagnostischen Substanzen kompatibel sind. Beispielsweise sollte bei der Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen die Trägermaterialien selbstverständlich keine Bestandteile enthalten, die im relevanten Wellenlängenbereich selbst fluoreszieren. Die Forderung nach inerten Trägermaterialien im Sinne der diagnostischen Zielsetzung ist für den Fachmann trivial und kann vom Fachmann problemlos beachtet werden.

10

Die Erfindung wird nachfolgend durch Beispiele näher erläutert, ohne dass sie durch diese beschränkt werden soll.

15

Anwendungsbeispiel 1

Nachweis von Arg-Gingipain über eine Polyetherabformmasse

20

In einem laborüblichen Dreifingerknetzer wurde eine Basispaste hergestellt, indem bis zur Homogenität 53,2 Gewichtsteile eines Aziridinopolyethers, der gemäß Beispiel 12 der DE-PS-17 45 810 erhalten wurde, mit 18,1 g eines hydrierten Palmöls und 6,4 Gewichtsteilen Dibenzyltoluol vermischt wurden. Diese Masse wurde mit 11,8 Teilen eines Copolymers aus Ethylenoxid- und Tetramethylenoxideinheiten einer mittleren molaren Masse von 6500, sowie 0,1 Teilen Laurylimidazol und 5,0 Teilen eines Blockcopolymers aus Ethylenoxid- und Propylenoxideinheiten mit einer mittleren Molmasse von 3500 vereinigt. Diese Masse wurde anschließend mit 5,3 Gewichtsteilen Kieselgur vermischt.

25

30

Eine Katalysatorpaste wurde durch Homogenisieren von 33,8 Gewichtsteilen Acetyltributylcitrat mit 14,1 Teilen Ethylenoxid-Propylenoxid-Blockcopolymer und

19,0 Teilen eines Sulfoniumsalzes vermischt, das gemäß Beispiel 31 der DE-PS-25 15 593 erhalten wurde. Diese Masse wurde vereinigt mit 11 Teilen Kieselgur und 20,5 Teilen pyrogener Kieselsäure sowie 1 Teil Titandioxid. Anschließend wurden als Puffersubstanzen 0,7 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 0,8 g
5 Glycylglycin und als Substrat 200 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin zugegeben.

Basis- und Katalysatorpaste wurden im Volumenverhältnis 5:1 vermischt und härteten nach ca. 8 Minuten zu einem homogenen Gummi aus. Eine Dotierung
10 der Oberfläche dieses Gummis während der Abbindephase mit 2 µl Arg-Gingipain-haltiger Lösung (Stammlösung: 0,5 mg/ml Arg-Gingipain in 200 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan pH 7,6) ergab nach wenigen Minuten an dieser Stelle eine intensiv blaue Fluoreszenzemission bei einer Anregungswellenlänge von 360 nm.

15

Anwendungsbeispiel 2

Nachweis von Arg-Gingipain auf Alginatprüfkörpern

20 Zu 10 g Alginat (Palgat Plus Quick, Fa. ESPE Dental AG) wurden 20 ml Lösung, enthaltend 0,12 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 100 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin, pH 7,6, gegeben und mit einem breiten Kunststoffspatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Während der Abbindephase wurde der Alginatprüfkörper mit 2 µl Arg-Gingipain-haltiger Lösung
25 (Stammlösung: 0,5 mg/ml Arg-Gingipain in 200 mM Tris(hydroxymethyl)aminomethan pH 7,6) dotiert. An dieser Stelle konnte nach 5 min eine intensiv blaue Fluoreszenzemission bei einer Anregungswellenlänge von 360 nm beobachtet werden.

30

Anwendungsbeispiel 3

Nachweis von Arg-Gingipain über eine Alginatabformmasse in Zahnfleischtaschen

Zu 20 g Alginat (Palgat Plus Quick, Fa. ESPE Dental AG) wurden 40 ml Lösung, enthaltend 0,24 g Tris(hydroxymethyl)aminomethan, 0,26 g Glycylglycin, 200 µg N-t-Boc-Val-Pro-Arg-7-Amido-4-methylcumarin gegeben und mit einem breitem Kunststoffspatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Die Alginatmasse wurde in einen handelsüblichen Abformlöffel eingebracht und am Ober- oder Unterkiefer eines Parodontitis-Patienten für 5 min plaziert. Intensiv blaue Fluoreszenzmissionen konnte bei einer Anregungswellenlänge von 360 nm an einzelnen Zahnfleischtaschenrändern beobachtet werden.

10

Anwendungsbeispiel 4

Nachweis von Milchsäure auf Alginatprüfkörpern

15 Zu 5 g Alginat wurden 10 ml Lösung, enthaltend 0,065 g Glycylglycin, 0,06 g Tris-(hydroxymethyl)aminomethan, 9 mg NAD, 0,23 mg Phenazinmethosulfat, 0,75 mg 3-(4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 463 Units Lactatdehydrogenase aus Schweineherz, gegeben und mit einem breitem Spatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Der Alginatprüfkörper wurde mit 5 µl einer 10 mM Calactat Lösung in 100 mM Tris-(hydroxymethyl)aminomethan, pH 9,0, dotiert. Nach 4 min war an der Dotierungsstelle die Entwicklung einer blauen Färbung zu beobachten.

25

Anwendungsbeispiel 5

Bestimmung der Milchsäurebildung über eine Alginatabformmasse auf Zähnen

Zu 20 g Alginat werden 40 ml Lösung, enthaltend 0,26 g Glycylglycin, 0,24 g Tris-(hydroxymethyl)aminomethan, 36 mg NAD, 0,9 mg Phenazinmethosulfat, 3 mg 3-(4,5-Dimethylthiazolyl-2)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT), 1850 Units Lactatdehydrogenase aus Schweineherz, gegeben und mit einem breitem Spatel innerhalb 1 min zu einer homogenen Masse geknetet. Die Alginatmasse wird in

30

einen handelsüblichen Abformlöffel eingebracht und am Ober- oder Unterkiefer eines Patienten plziert. Der Patient sollte zuvor die Zähne geputzt und mit einer 1 %igen Saccharose-Lösung gespült haben. Nach 4 min wird der Abformlöffel entnommen. Stellen mit Milchsäurebildung sind an der entstehenden blauen

5 Färbung zu erkennen.

Patentansprüche

1. Verformbares, härtpbares oder filmbildendes Trägermaterial, dadurch gekennzeichnet, dass es für die orts- und stoffspezifische intraorale
5 Diagnose diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe enthält, die ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.
2. Trägermaterial nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe zum intraoralen ortspezifischen
10 Nachweis von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder zum intraoralen ortspezifischen Nachweis von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, enthält.
3. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe in
15 mikroverkapselter Form vorliegen.
4. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens soviel diagnostische Zusatzstoffe
20 enthalten sind, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann.
5. Trägermaterial nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostischen Zusatzstoffe in einer Menge von
25 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-% enthalten sind.
6. Trägermaterial zur Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt ist:
30
 - (i) Abformmassen oder Filme auf Silikon-, Polyethersilikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis,

- (ii) Kunststoffe aus der Gruppe Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk,
- (iii) Hydrogele auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, oder
- (iv) dentale Gipszubereitungen.

7. Trägermaterial nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Abformmasse auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis ist.

8. Trägermaterial nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es umfasst:

(A) 30 bis 99,9999 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,

(B) 1 bis 10 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,

(C) 1 bis 50 Gew.-% organische Verdünnungsmittel,

(D) 1 bis 50 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker, oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,

(E) 0,0001 bis 10 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.

9. Verfahren zur Herstellung von Abbildungen für intraorale orts- und stoffspezifische Diagnosezwecke, dadurch gekennzeichnet, dass diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer solchen Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches Signal wahrgenommen werden kann, wobei die Zusatzstoffe ohne Kultivierungsschritt zu einem diagnostischen Ergebnis führen.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass diagnostisch nutzbare Zusatzstoffe auf verformbare, härtbare oder filmbildende Trägermaterialien, die keine diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe enthalten, in einer Menge aufgebracht werden, dass ein diagnostisches
5 Signal in Form des intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweises von pathogenen Substanzen und/oder von Mikroorganismen oder in Form des intraoralen orts- und stoffspezifischen Nachweises von Substanzen, die auf Munderkrankungen oder Heilungsprozesse hinweisen, wahrgenommen werden kann.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostisch nutzbaren Zusatzstoffe in mikroverkapselter Form vorliegen.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die diagnostischen Zusatzstoffe in einer Menge von 0,0001 bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,01 bis 1 Gew.-%, eingesetzt werden.
- 20 13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial aus einer der folgenden Gruppen ausgewählt wird:
- (i) Abformmassen oder Filme auf Silikon-, Polyethersilikon-, Polyether-, Alginat- oder Hydrokolloidbasis,
 - 25 (ii) Kunststoffe aus der Gruppe Polyethylene, Polypropylene, Poly(meth)acrylate, Polyurethane, Polycarbonate, Polysulfid, Polyvinylchloride oder Kautschuk,
 - (iii) Hydrogele auf Polyvinylpyrrolidon- oder Polyvinylalkoholbasis, oder
 - (iv) dentale Gipszubereitungen.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass als Trägermaterial eine Abformmasse auf N-Alkylaziridinopolyetherbasis ausgewählt wird.

5 15. Verfahren nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial umfasst:

(A) 30 bis 96,9999 Gew.-% mindestens eines N-Alkylaziridinopolyethers mit einer Molmasse im Bereich von 1.000 bis 20.000 g/Mol und einer Aziridinoäquivalentmasse im Bereich von 500 bis 8.000 g/Äquivalent,

10 (B) 1 bis 10 Gew.-% Startersubstanzen, die geeignet sind, die Aushärtung der N-Alkylaziridinopolyether zu bewirken,

(C) 1 bis 50 Gew.-% organische Verdünnungsmittel,

(D) 1 bis 50 Gew.-% Modifikatoren, einschließlich Füllstoffen, Farbstoffe, Pigmente, Thixotropiemittel, Fließverbesserer, polymere Eindicker, oberflächenaktiven Substanzen, Geruchsstoffe und Geschmacksstoffe,

15 (E) 0,0001 bis 10 Gew.-% diagnostische Zusatzstoffe.

20 16. Verfahren für die gleichzeitige multiple sowie orts- und stoffspezifische intraorale Befunderhebung, umfassend die Schritte: Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das diagnostisch wirksame Zusatzstoffe enthält, und gegebenenfalls Auftragen weiterer diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe, oder Abdrucknahme mit verformbarem, härtbarem oder filmbildendem Trägermaterial, das keine
25 diagnostisch wirksamen Zusatzstoffe enthält, und Auftragen diagnostisch wirksamer Zusatzstoffe.